CUPRINS

Cuvânt înainte *vii*

Listă de abrevieri *ix*

Noţiuni introductive **1**

1. Definiţii 1
2. Ramurile farmacologiei 1
3. Etapele dezvoltării farmacologiei 2

Farmacocinetică generală **5**

1. Absorbţia medicamentelor 5
2. Transportul plasmatic al medicamentelor 7
3. Distribuţia medicamentelor 8
4. Metabolizarea medicamentelor 8
5. Eliminarea medicamentelor 10
6. Principalii parametri farmacocinetici 12
7. Biodisponibilitatea medicamentelor 13
8. Concentraţia la echilibru. Cumularea 14
9. Modele farmacocinetice 14

Farmacodinamie generală **16**

1. Mecanisme generale de acţiune ale medicamentelor 16
2. Relaţia structură – efect 22
3. Relaţia doză – efect. Indicele terapeutic 22
4. Sinergismul şi antagonismul medicamentelor 22
5. Reacţii adverse ale medicamentelor 23

Influenţarea farmacologică a sistemului nervos vegetativ **25**

I. Substanţe cu acţiune stimulatoare asupra SNV parasimpatic (parasimpaticomimetice) **25**

1. Parasimpaticomimetice cu acţiune directă 29
2. Parasimpaticomimetice cu acţiune indirectă 30

II. Substanţe cu acţiune inhibitoare asupra SNV parasimpatic **33**

1. Blocante (antagonişti competitivi) ale receptorilor muscarinici (antimuscarinice sau M-colinolitice) 33
2. Blocante ale receptorilor nicotinici 38

2.a. Blocante ale receptorilor nicotinici de la nivelul ganglionilor vegetativi (ganglioplegice sau substanţe anti-Nn) 38

2.b. Blocante ale receptorilor nicotinici de la nivelul joncţiunii neuromusculare (miorelaxante cu acţiune sinaptică sau curarizante sau substanţe anti-Nm) 38

III. Substanţe cu acţiune stimulatoare asupra SNV simpatic **41**
1. Stimulante ale receptorilor α, β-adrenergici ± dopaminergici 47
2. Stimulante ale receptorilor α-adrenergici (vasoconstrictoare) 50
3. Stimulante ale receptorilor β-adrenergici 52
4. Alţi eliberatori de catecolamine 54
5. Simpaticomimetice speciale 56
6. Substituenţi ai carenţei de dopamină 57
7. Inhibitori ai monoaminoxidazei 57
8. Inhibitori selectivi ai recaptării de noradrenalină 58
9. Inhibitori ai recaptării de noradrenalină şi de serotonină plus alte mecanisme asociate de acţiune 58
IV. Substanţe cu acţiune inhibitoare asupra SNV simpatic **59**
1. Blocante (antagonişti competitivi) ale receptorilor adrenergici şi/sau dopaminergici 59
2. Inhibitori ai sintezei de dopamină (inhibitori ai tirozin-hidroxilazei) 67
3. Neurosimpaticolitice 67

Influenţarea farmacologică a musculaturii netede **74**
1. Substanţe care stimulează contracţia musculaturii netede 74
2. Substanţe care inhibă contracţia musculaturii netede 78
3. Grupe de agenţi activi farmacologic indicaţi în tratamentul bronhopneumopatiei cronice obstructive şi al astmului bronşic 86

Autacoizii **88**
1. Amine biologic active 89
2. Polipeptide biologic active 100
3. Lipide biologic active şi peptidolipide (eicosanoizi) 107

Influenţarea farmacologică a sistemului cardiovascular **111**
1. Tonice cardiace 111
2. Antiaritmice 114
3. Grupe de agenţi activi farmacologic indicaţi în tratamentul ischemiei miocardice 118
4. Grupe de agenţi activi farmacologic indicaţi în tratamentul tulburărilor de metabolism lipidic 119
5. Grupe de agenţi activi farmacologic indicaţi în tratamentul hipertensiunii arteriale 123
6. Grupe de agenţi activi farmacologic indicaţi în tratamentul insuficienţei cardiace cronice 124
7. Grupe de agenţi activi farmacologic indicaţi în tratamentul afecţiunilor vaselor periferice 125

Diuretice şi antidiuretice **127**
1. Diuretice 127
2. Antidiuretice 135

Influenţarea farmacologică a sângelui **136**
1. Agenţi activi farmacologic indicaţi în tratamentul anemiilor 136
2. Agenţi activi farmacologic indicaţi în tratamentul tulburărilor de hemostază 140
3. Substituenţi de plasmă 149

Influenţarea farmacologică a afecţiunilor aparatului digestiv **151**
1. Agenţi activi farmacologic indicaţi în tratamentul bolii peptice 151
2. Antispastice indicate în tratamentul afecţiunilor gastro-intestinale 157
3. Prokinetice 157
4. Antiemetice 159
5. Laxative/purgative 161
6. Antidiareice 162
7. Substituenţi ai enzimelor digestive 162
8. Coleretice şi colagoge 162
9. Influenţarea farmacologică a litiazei biliare 163
10. Lipotrope, hepatoprotectoare, amoniofixatoare 164
11. Agenţi activi farmacologic indicaţi în tratamentul afecţiunilor inflamatorii cronice intestinale 165

Analgezice, antipiretice, antiinflamatoare nesteroidiene **166**
1. Antiinflamatoare nesteroidiene 166
2. Analgezice – antipiretice fără efect antiinflamator 175
3. Antireumatismale modificatoare ale bolii 177
4. Imunomodulatoare cu indicaţii în afecţiunile reumatismale 179
5. Agenţi activi farmacologic indicaţi în tratamentul gutei 181

Influenţarea farmacologică a sistemului neuromuscular **184**
1. Miorelaxante 184
2. Agenţi activi farmacologic indicaţi în tratamentul bolii Parkinson, al parkinsonismului şi pseudoparkinsonismului 186
3. Posibilităţi de influenţare farmacologică în tremor 190
4. Posibilităţi de influenţare farmacologică în boala Huntington 190
5. Posibilităţi de influenţare farmacologică în atetoze şi distonie 191
6. Posibilităţi de influenţare farmacologică a ticurilor 191
7. Agenţi activi farmacologic care induc diskinezia 191

Influenţarea farmacologică a sistemului nervos central **192**
I. Anestezice **192**
1. Anestezice locale 192
2. Anestezice generale 195
II. Opiacee **201**
1. Receptorii opioizi 201
2. Sistemul enkefaline-endorfine 203
3. Implicaţii terapeutice ale opiaceelor 204
III. Antitusive şi expectorante **210**
1. Antitusive 210
2. Expectorante 211
IV. Anxiolitice-sedative-hipnotice **213**
1. Anxiolitice – sedative – hipnotice 213
2. Anxiolitice fără efect sedativ 220
3. Medicaţia stărilor de agitaţie 220
V. Anticonvulsivante **222**
1. Barbiturice şi substanţe înrudite 222
2. Hidantoine 224

3. Compuşi triciclici 224
4. Succinimide 224
5. Acizi carboxilici 225
6. Oxazolidindione 225
7. Benzodiazepine 226
8. Bromuri 226
9. Inhibitori de anhidrază carbonică 226
10. Anticonvulsivante cu structuri diferite 226
VI. Influenţarea farmacologică a afecţiunilor psihice 230
1. Neuroleptice 231
2. Terapia cu litiu şi alte medicamente folosite în tratamentul tulburărilor afective bipolare 234
3. Antidepresive 236
4. Anxiolitice 238
5. Psihoanaleptice 238
6. Analeptice respiratorii 239
7. Psihotonice (nootrope) 239
8. Betablocante folosite în psihiatrie şi neurologie 240
9. Imunomodulatoare indicate în tratamentul schizofreniei 240
VII. Euforizante şi psihotomimetice 241
1. Euforizante 241
2. Psihotomimetice 241

Influenţarea farmacologică a sistemului endocrin 246
1. Influenţarea farmacologică a hormonilor hipotalamici şi hipofizari 246
2. Influenţarea farmacologică a hormonilor tiroidieni 251
3. Influenţarea farmacologică a homeostaziei fosfocalcice 255
4. Hormonii pancreatici şi antidiabeticele orale 261
5. Hormonii glandei corticosuprarenale. Analogi şi antagonişti ai glucocorticoizilor 269
6. Hormonii sexuali. Analogi şi antagonişti ai hormonilor sexuali 275
7. Contracepţia hormonală 283

Chimioterapicele 286
1. Date generale despre chimioterapice 285
2. Antiseptice şi dezinfectante 291
3. Chimioterapice antibacteriene 299
4. Chimioterapice antivirale 328
5. Chimioterapice antifungice 337
6. Chimioterapice antiparazitare 344
7. Chimioterapice antitumorale 353
8. Agenţi activi farmacologic cu efecte imunomodulatoare 368

Bibliografie 379

Listă cu denumiri comerciale ale medicamentelor de uz uman eliberate cu prescripţie medicală în România 389

Index 397

CUVÂNT ÎNAINTE

Creşterea rapidă a numărului de cunoştinţe, în toate domeniile, pune tot mai acut problema posibilităţilor de asimilare, de către studenţi, a cunoştinţelor de bază necesare pentru exercitarea viitoarei lor profesiuni, la nivelul cerinţelor actuale ale societăţii.

Pentru a face faţă acestui deziderat, cadrele didactice trebuie să ducă o neîncetată activitate de actualizare şi selectare a acelor noţiuni a căror predare se impune şi de ameliorare a formulelor de predare, spre a facilita, pe cât posibil, memorarea, înţelegerea şi integrarea de către studenţi a cunoştinţelor ce le sunt transmise.

*În cazul Farmacologiei, una dintre ramurile biologiei cu ratele cele mai mari de creştere a cunoştinţelor teoretice şi practice, s-a dovedit utilă, pentru studenţii în medicină, pe lângă clasicele manuale cuprinzând cunoştinţele de bază ale farmacologiei medicale şi existenţa manualelor care, într-o formă adecvat rezumată, să permită o rememorare rapidă a cunoştinţelor primite la curs şi prin intermediul manualului de bază. Trebuie insistat asupra faptului că aceste manuale nu reprezintă o "**scurtătură**" pentru învăţarea farmacologiei de către viitorii medici, ci un mijloc de a readuce şi prin aceasta de a fixa mai bine în memorie, un volum mai amplu de cunoştinţe.*

***Farmacologia în "comprimate"** a distinselor cadre ale Universităţii de Medicină şi Farmacie "Grigore T. Popa" din Iaşi, Prof. Dr. Cătălina Elena Lupuşoru, şefa disciplinei de Farmacologie a Facultăţii de Medicină şi a Dr. Cristina Mihaela Ghiciuc, şefa de lucrări, subliniază, prin titlul sugestiv ales, cele afirmate mai sus.*

Am fost nespus de bucuros să scriu acest "comprimat" introductiv, convins fiind că lucrarea ce se înaintează astăzi tiparului va fi de un real folos atât studenţilor cât şi tinerilor medici şi se va bucura de tot succesul ce îl merită.

Prof. Dr. Sava Dumitrescu
Membru al Academiei de Ştiinţe Medicale

LISTĂ DE ABREVIERI

5-HT – 5-hidroxitriptamină (serotonină)
Ac – anticorp
Ach – acetilcolină
AchE – acetilcolinesterază
ACTH – adrenocorticotropină
ADN – acid dezoxiribonucleic
ADP – adenozin-difosfat
Adr – adrenalină (epinefrină)
Ag – antigen
AINS – antiinflamatoare nesteroidiene
Al^{3+} – aluminiu
AMPc – adenozin monofosfat ciclic
Ang-II – angiotensina II
ANP – atrial natriuretic peptide *(peptid natriuretic atrial)*
aPTT – timpul de tromboplastină parţială activată
ARN – acid ribonucleic
ASI– activitate simpaticomimetică intrinsecă
AT-R – angiotensin receptors *(receptori pentru angiotensină)*
AUC – area under curve *(aria de sub curba concentraţiilor plasmatice în funcţie de timp)*
BAV – bloc atrio-ventricular
BCG – bacil Calmètte-Guerin
BNP – brain natriuretic peptide *(peptid natriuretic din creier)*
BPOC – bronhopneumopatie obstructivă cronică
c – concentraţia plasmatică
Ca^{2+} – calciu
CGRP – calcitonin gene-related peptide *(peptid înrudit genetic cu calcitonina)*
Cl – clearance
Cl^- – clor
Cmax – concentraţia plasmatică maximă
CNP – C-type natriuretic peptide *(peptid natriuretic de tip C)*
COMT – catecol-o-metil-transferază
ConA – concanavalina A
COX – ciclooxigenază
CPK – creatinfosfokinază
CRH – corticotrophin-releasing hormone *(hormon eliberator al corticotropinei)*
CSR – corticosuprarenală
Css – steady-state concentration *(concentraţie la echilibru)*
CYP – citocrom P 450
DA – dopamină
DAG – diacilglicerol
DC – debit cardiac
DIT – diiodtirozină
DWHA, sindrom – sindrom caracterizat prin diaree apoasă, hipokaliemie şi aclorhidrie în diabetul zaharat
DZ – diabet zaharat
ECG – electrocardiogramă
EGF – epidermal growth factor *(factor al creşterii epidermale)*
ET – endoteline
Fe – fier
FSH – follicle-stimulating hormone *(hormon foliculostimulant)*
G_6PD – glucoză-6-fosfat dehidrogenază
GABA – gamma-aminobutyric acid *(acid gama-aminobutiric)*
GCS – glucocorticosteroizi
GCSF – granulocyte colony-stimulating factor *(factor de stimulare a coloniilor de granulocite)*
GH – growth hormone *(hormon de creştere)*
GHRH – growth hormone-releasing hormone *(hormon eliberator al hormonului de creştere)*
GM-CSF – granulocyte macrophage colony-stimulating factor *(factor de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage)*
GnRH – gonadotropin-releasing hormone *(hormon eliberator de gonadotropine)*
HCl – acid clorhidric
HDL – high-density lipoproteins *(lipoproteine cu densitate mare)*
HDL-Col – high-density lipoprotein cholesterol *(HDL colesterol)*
HMG-CoA – 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A

3. Distribuția medicamentelor

- = repartiția medicamentului în organism (se face în funcție de proprietățile fizico-chimice ale medicamentului).
- În spațiul:
  - vascular;
  - vascular + extravascular;
  - în tot volumul lichidian al organismului.
- Se cuantifică prin:
  - **Volum de distribuție** (V_d) = constanta de proporționalitate între cantitatea de medicament din organism și concentrația sa plasmatică:

$$V_d = \frac{Doza \quad (cantitate \quad totala \quad de \quad medicament \quad din \quad organism)}{C \quad (concentrat ie \quad in \quad plasma)}$$

22

Volume de distribuție

- **V_d aparent** = volumul virtual de lichid în care medicamentul este distribuit omogen la un moment dat.
- **V_d real** = volumul real ocupat de medicament
  - (limitat de barierele fiziologice, legarea de proteine, gradul de irigare al țesuturilor, cumulare, concentrare în țesuturi și lichide, biodisponibilitate, timp de înjumătățire, metabolizare, eliminare).
  - Când Vd aparent = V_d real → distribuție uniformă a substanței în toate lichidele organismului: Fenitoin, Hidralazină, Salicilați, Etanol → Aceste substanțe se numesc substanțe cu cinetică saturabilă.
- Utilitate practică a V_d → ajustarea dozei: pacientul primește o doză D_1 care determină o concentrație plasmatică C_1. Pentru a obține concentrația plasmatică C_2 este necesară administrarea unei alte doze:

$$V_d = \frac{Doza1}{C1} = \frac{Doza2}{C2} \longrightarrow C2 = \frac{C1 \times Doza2}{Doza1}$$

23

4. Metabolizarea medicamentelor

- Principalele reacții de biotransformare metabolică:
  - reacții de fază I (oxidare, reducere, hidroliză);
  - reacții de fază II (reacții de conjugare: glucuronoconjugare, sulfoconjugare, acetilare, metilare, conjugare cu glutation etc).

  → Pe aceleași lanțuri enzimatice care metabolizează substanțele endogene.
- Rezultă substanțe polare, ionizate, care se elimină cu ușurință.
- **Efect al primului pasaj** = metabolizare la prima trecere din intestin în circulatia sistemică (metabolizare în principal în ficat, dar și la nivel intestinal)
  - Se evită prin: administrare sublinguală, administrare i.v., și, doar în proporție de 50%, prin administrare intrarectală.

24

Metabolizarea medicamentelor

- Oxidarea → modalitatea cea mai frecventă de biotransformare.
  - în principal de sistemele enzimatice ale citocromului P450, asociate reticulului endoplasmic hepatic al celulei.
- Există mai mult de 30 izoforme ale citocromului P450. Din acestea, doar 6 au rol major în metabolizare: CYP_1A_2, CYP_2C_9, CYP_2C_{19}, CYP_2D_6, CYP_2E_1, CYP_3A_4. Cea mai abundentă şi mai importantă izoenzimă este CYP3A.
- Multe din enzimele metabolizatoare sunt supuse polimorfismului genetic, ceea ce explică diferenţele individuale în metabolizarea substanţelor. Pentru multe din izoformele citocromului P450 au fost descrise mutaţii ale genelor care dau variante de alele: CYP_2C_{19}, CYP_2C_9, CYP_2D_6, CYP_2E_1, CYP_1A_1, CYP_2A_6, cel mai recent fiind descris polimorfismul CYP_3A_4. Cel mai studiat polimorfism genetic este cel al CYP_2D_6.

25

Inducţia enzimatică a enzimelor metabolizatoare

- **Inductoare enzimatice** = stimulează sinteza şi activarea enzimelor metabolizatoare hepatice:
  - hipnotice (de exemplu, barbituricele);
  - anticonvulsivante (de exemplu, Carbamazepină, Fenitoin);
  - chimioterapice antibacteriene (de exemplu, Rifampicină);
  - unii hormoni (de exemplu, steroizii anabolizanţi);
  - hidrocarburi cancerigene, ca: 3,4-benzpirenul, 3-metilcolantrenul.;
  - altele: Spironolactona, etanolul, nicotina.
- Tipuri de inducţie enzimatică:
  - Tip fenobarbital (stimulează creşterea nivelului citocromului P450 şi a NADPH2-citocrom C-reductazei).
  - Tip Spironolactonă (stimulează NADPH2-citocrom C-reductaza).
  - Tip 3-metilcolantren (modifică structura citocromului P450).

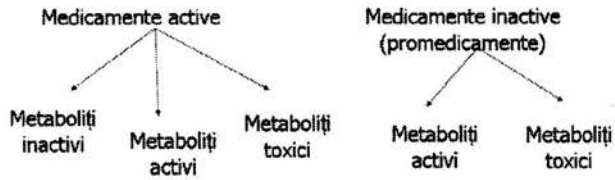
26

Inhibiţia enzimatică a enzimelor metabolizatoare

- **Inhibitoare enzimatice** = inhibă sinteza şi activarea enzimelor metabolizatoare hepatice:
  - Allopurinol (uricostatic);
  - Cimetidină (blocant al receptorilor histaminergici H2);
  - Ketoconazol (antifungic);
  - Fenilbutazonă (antiinflamator nesteroidian);
  - chimioterapice antibacteriene (Sulfonamide, Metronidazol, Cloramfenicol, Izoniazidă, Eritromicină, Claritromicină);
  - antipsihotice inhibitoare selective ale recaptării serotoninei (Sertraline, Fluoxetine);
  - Disulfiram (inhibitor al alcooldehidrogenazei).

27

Consecințe clinice ale metabolizării medicamentelor



- Substanțele liposolubile se concentrează la locul de metabolizare, predominant la nivelul *ficatului*.
- Substanțele hidrosolubile se concentrează la locul de eliminare, predominant la nivelul *rinichiului*.

28

5. Eliminarea medicamentelor

- **Renală** (urină) – principala cale de eliminare:
  - filtrare glomerulară – pentru fracția liberă;
  - secreție tubulară – este mecanism activ (de exemplu, competiție între Penicilina G și Probenecid pentru același transportor tubular renal);
  - reabsorbție tubulară – pentru moleculele lipofile.
- **Biliară, intestinală** (prin fecale):
  - circuit enterohepatic = parte din doza administrată se poate elimina în intestin de unde se poate reabsorbi parțial
- **Hepatică** (prin metabolizare).
- **Respiratorie**: anestezice generale lichide volatile și gazoase, etanol.
- **Salivă**: anticonvulsivante, morfină, cocaină, amfetamine.
- **Lacrimi**: Rifampicina, Minociclina, anticonvulsivante.

29

Eliminarea medicamentelor (continuare)

- **Lapte** (importantă pentru sugar):
  - chimioterapice antibacteriene (peniciline, tetracicline, aminoglicozide);
  - sedativ-hipnotice;
  - metilxantine (teofilina, cafeina);
  - opiacee, canabinoizi, nicotina, etanol.
- **Fanere**: antifungice (Griseofulvina, Ketoconazol, Fluconazol), cocaină, metamfetamine, metale grele.

30

Medicamentele se concentrează în:

- **SNC, ţesut adipos:** substanţe puternic lipofile (Hexobarbital, Tiopental);
- **LCR:** cefalosporine de generaţia a III-a şi a IV-a, Izoniazida, Metronidazol, Cloramfenicol, Busulfan, benzodiazepine, antidepresive, anticonvulsivante (Carbamazepină, Fenitoin, Ethosuximidă);
- **secreţii bronşice**: Ampicilină, Cefalotin, Gentamicină;
- **salivă**: anticonvulsivante (Fenitoin, Carbamazepină, Acid valproic, Ethosuxumidă), Teofilină, Digoxin, Chinidină, litiu, morfină, cocaină, amfetamine, benzodiazepine (Diazepam, Nitrazepam);
- **glande salivare:** Minociclină, chinoleine (Clorchinaldol);
- **lacrimi**: anticonvulsivante, Minociclină;
- **sudoare**: amfetamine;
- **ficat:** vitamina B6, Dapson (antilepros);

31

Medicamentele se concentrează în:

- **bilă:**
  - chimioterapice antibacteriene (aminopeniciline, peniciline antistafilococice, cefalosporine de generaţia a III-a şi a IV-a, macrolide, aminoglicozide, tetracicline, chinolone de generaţia a III-a, Rifampicină, Ciclosporină);
  - chimioterapice antineoplazice (Vincristine, Doxorubicina);
  - barbiturice, benzodiazepine (care realizează circuit entero-hepatic);
  - opiacee (Morfină naturală, Hidromorfon, Oximorfon, Heroină) – sunt puternic supuse efectului primului pasaj;
  - diuretice (Spironolactona, Indapamida);
  - digitalice;

32

Medicamentele se concentrează în:

- **lapte**: Fenobarbital şi alte barbiturice, Penicilină G, aminoglicozide, tetracicline, Teofilină, Morfină, Fenciclidină, nicotină, alcool etilic, bromuri;
- **sânge fetal şi lichid amniotic**: Ampicilină, Azlocilină, anticonvulsivante, sedative-hipnotice, betablocante, nicotină;
- **lichidul peritoneal:** Gentamicină, Vancomicină, Cefoxitin;
- **lichidul interstiţial:** Psoralens, Acitretin (folosite în dermatologie); **lichid seminal:** cefalosporine, macrolide, chinolone, antiinflamatoare nesteroidiene (salicilaţi, Sulfasalazina, Mesalazina), Propranolol, cafeină, nicotină;
- **mucus cervical**: nicotina;
- **lichid vaginal:** chinolone de generaţia a III-a, sulfonamide, Trimetoprim;
- **prostată**: chinolone de generaţia a III-a, sulfonamide, Trimetoprim, Spectinomicina;

33

Medicamentele se concentrează în:

- **păr**: chinolone de generația a III-a (Temafloxacin, Ofloxacin, Norfloxacin, Ciprofloxacin), opiacee, cocaina, amfetamine, Fenciclidină, canabinoizi, antipsihotice (Haloperidol), nicotină, metale grele;
- **unghii**: antifungice (Ketoconazol, Itraconazol, Terbinafină, Griseofulvină), Metamfetamină, Cocaină, metale grele;
- **fagocite:** Rifampicină, chinolone de generația a III-a;
- **os, cartilaj:** tetracicline, lincosamide, chinolone de generația a III-a, metale grele;
- **tiroidă:** antitiroidiene de sinteză, chinoleine (Cliochinol, Clorchinaldol);
- **rinichi:** nitrofurani (în ganglionii hilari, tubii renali, interstiţiu).

34

6. Principalii parametri farmacocinetici

- **Concentrația plasmatică maximă** (C_{max}) (µg/ml sau mg/l sau ng/ml) :
  - valoarea maximă a concentrației sanguine după administrarea unui medicament;
  - este o măsură a intensității efectului şi a vitezei absorbției.
- **Timpul la care se obține concentrația plasmatică maximă** (T_{max}):
  - momentul care corespunde obținerii valorii maxime a concentrației sanguine;
  - este un parametru al vitezei de absorbție.

35

Principalii parametri farmacocinetici (continuare)

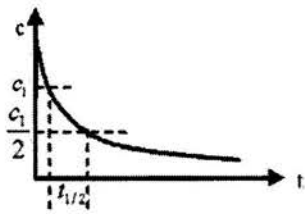
- **Aria de sub curba concentrațiilor plasmatice** (AUC):
  - reflectă mărimea absorbției din doza administrată;
  - este proporțională cu cantitatea de medicament care atinge ținta după administrare;
  - este esențială pentru determinarea biodisponibilității.
- **Clearance-ul total** (Cl):
  - volumul de plasmă (în ml) epurat în unitatea de timp (într-un minut): $Cl=k_e \cdot V_d$;
  - descrie eliminarea substanței din întreg organismul (clearance total) sau prin mecanisme particulare (clearance hepatic, renal etc).

36

Principalii parametri farmacocinetici (continuare)

- **Timpul de înjumătățire biologică** ($t_{1/2}$):
  - ❖este intervalul de timp în care concentrația de substanță medicamentoasă din organism scade la jumătate;
  - ❖este o măsură a vitezei de epurare a unui medicament din organism și este important pentru calcularea regimului de dozare.

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_e} = \frac{0.693}{k_e}$$



37

7. Biodisponibilitatea medicamentelor

- **Biodisponibilitatea** se referă la mărimea și viteza cu care substanța medicamentoasă părăsește locul de administrare.
- = cantitatea relativă de medicament care ajunge în sânge.
- = cantitatea relativă de medicament care ajunge în biofază (organ țintă).
- Biodisponibilitate absolută $= \frac{AUC_{p.o.}}{AUC_{i.v.}}$
- Biodisponibilitate relativă $= \frac{AUC_{test}}{AUC_{referința}} \times 100$
- **Medicament generic** = o copie a unui medicament inovator, cu toate proprietățile esențiale ale originalului (medicament inovativ). Diferă de original prin excipienți (cantitate, tip etc) sau alte proprietăți fizico-chimice (forma/mărimea cristalelor etc).

38

Tipuri de echivalențe între formele farmaceutice

- **Echivalență chimică** - corespunde încorporării aceleiași cantități de substanță activă în forme farmaceutice diferite, destinate aceleiași căi de administrare (de exemplu, comprimate și capsule).
- **Echivalență farmaceutică** - corespunde încorporării unui dozaj identic din aceeași cantitate de substanță medicamentoasă în forme farmaceutice din același tip.
- **Echivalență farmacologică** → molecule diferite chimic (de exemplu, săruri sau esteri ai unui compus) încorporate în forme farmaceutice diferite, dar care vor determina aceeași activitate farmacologică datorită eliberării, *in vivo*, a aceluiași principiu activ.
- **Echivalență biologică (bioechivalență)** → medicamente cu criterii de biodisponibilitate identică (= absența unei diferențe semnificative a mărimii și vitezei absorbției unei substanțe medicamentoase din forme farmaceutice echivalente sau alternative, administrate în aceeași doză molară, în condiții similare).
- **Echivalență clinică (echivalență terapeutică)** → medicamente echivalente farmacologic, chimic sau farmaceutic, care conduc, după administrare, la aceeași eficiență și siguranță clinică.

39

8. Concentrația plasmatică la echilibru. Cumularea

Administrarea ritmică, regulată

- Cantitatea de medicament administrată este **egală** cu cantitatea eliminată → **Concentrație steady-state** (nivel de echilibru)
- Cantitatea de medicament administrată este **mai mare** decât cantitatea eliminată → **Cumularea** = concentrare lentă în unele țesuturi, concomitent cu realizarea unei concentrații plasmatice eficiente

40

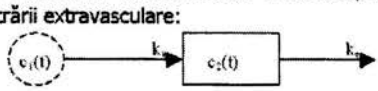
9. Modele farmacocinetice

- **Modelarea matematică:**
  - pot fi modele monocompartimentale, bicompartimentale, alte modele mai complexe
  - are la bază interpretarea curbelor concentrațiilor obținute experimental cu ajutorul modelelor matematice.
- **Modelarea fiziologică:**
  - este mai apropiată de ceea ce se întâmplă în mod real în organism, dar este dificilă extrapolarea datelor experimentale la om.
- **Modelarea farmacocinetică/farmacodinamică:**
  - are două componente: farmacocinetică (descrisă cel mai frecvent prin modele farmacocinetice compartimentate) și farmacodinamică (care corelează efectul observat cu concentrațiile furnizate de modelul cinetic).

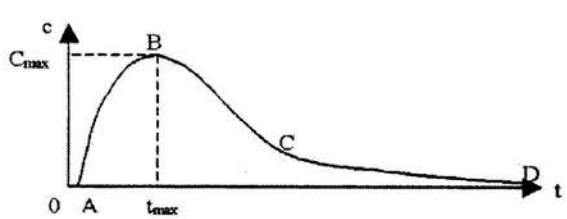
41

Modele farmacocinetice

- Schema modelului farmacocinetic monocompartimental în cazul administrării extravasculare:



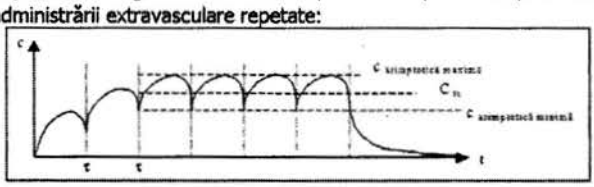
- Curbă de tip „absorbție-eliminare" în cazul administrării extravasculare:



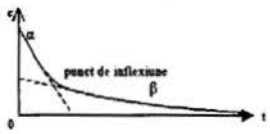
42

Modele farmacocinetice

- Reprezentarea grafică a concentrației în funcție de timp în cazul administrării extravasculare repetate:



- Reprezentarea grafică a concentrației în funcție de timp în cazul administrării intravenoase pentru modelul bicompartimental:



43

Farmacodinamie generală

1. Mecanisme generale de acțiune ale medicamentelor
2. Relația structură – efect
3. Relația doză – efect. Indicele terapeutic
4. Sinergismul și antagonismul medicamentelor
5. Reacții adverse ale medicamentelor

1. Mecanisme generale de acțiune ale medicamentelor

- **Farmacodinamia** → studiul mecanismelor de acțiune ale medicamentelor și a răspunsului terapeutic sau toxic, la animale sau om.
- **Mecanisme generale de acțiune ale medicamentelor**
  - 1.1. Mecanisme fizico-chimice simple;
  - 1.2. Acțiune pe enzime;
  - 1.3. Acțiune prin intermediul receptorilor;
  - 1.4. Acțiune de activare / blocare a canalelor ionice;
  - 1.5. Acțiune prin eliberarea din depozitele celulare a unor substanțe active;
  - 1.6. Acțiune directă asupra aparatului genetic al celulei;
  - 1.7. Acțiune prin formarea de "pori" în membrana celulară;
  - 1.8. Acțiune de blocare a sintezei și eliberării și de captare a radicalilor liberi.

45

1.1. Mecanisme fizico-chimice simple

- Protecție cutanată: unguente medicamentoase, creme medicamentoase
- Acțiunea diureticelor și a purgativelor osmotice:
  - Diuretice osmotice: Manitol.
    - Mecanism de acțiune: atrag apa din spațiul interstițial în sânge → determină creșterea filtrării glomerulare.
  - Purgative osmotice: Hidroxid de magneziu, Sulfat de magneziu, Citrat de magneziu, Tartrat dublu de sodiu si potasiu, Fosfat de sodiu, zaharuri (de tipul lactulozei si manozei).
    - Mecanism de acțiune: atrag apa din spațiul interstițial în lumenul intestinal → determină creșterea volumului conținutului intestinal → stimularea baroreceptorilor intestinali → stimularea peristaltismului.

46

Mecanisme fizico-chimice simple (continuare)

- Refacerea presiunii coloid-osmotice: substituenți macromoleculari de plasmă (Dextran-40, Dextran-70, Gelofusine)
  - Indicații: hipovolemii severe
- Adsorbția: cărbunele activat
- Substanțe de contrast: Sulfatul de bariu, substanțele iodate.
- Acțiunea antiacidelor: reacții între HCl gastric și antiacide neutralizante / alcalinizante.
  - Clasificarea antiacidelor (medicație indicată în boala peptică):
    - Antiacide neutralizante: Carbonat de calciu, Oxid de magneziu, Peroxid de magneziu, Hidroxid de magneziu, Trisilicat de magneziu, Hidroxid de aluminiu, Fosfat de aluminiu.
    - Antiacide alcalinizante: Bicarbonat de sodiu.

47

Mecanisme fizico-chimice simple (continuare)

- Modificarea tensiunii la suprafața membranei bacteriene: antiseptice-dezinfectante din grupa derivaților anionici și a derivaților cationici.
- Chelarea:
  - prin grupările sulfhidrice "-SH", acești compuși formează complexe inactive cu metale grele (Au, Pb, Hg).
  - Indicații: antidoturi în intoxicațiile acute cu Au, Pb, Hg.
- Rășini schimbătoare de ioni:
  - Colestiramina: cedează ionii de clor și captează în loc acizii biliari liberi.
    - Indicații: hipercolesterolemii familiale.

48

1.2. Acțiune pe enzime

- **Inhibiția enzimatică**:
  - reversibilă: de exemplu, Aprotinina (inhibă tripsina și kalikreina, de aceea este indicată în pancreatite acute, șoc hemoragic, ca antifibrinolitic); Ibuprofen (antiinflamator nesteroidian care inhibă reversibil ciclooxigenazele);
  - ireversibilă (prin legături covalente): de exemplu, Acidul acetilsalicilic (antiinflamator nesteroidian care inhibă ireversibil ciclooxigenazele).
- **Competiție de substrat**: de exemplu, între sulfonamide și acidul paraaminobenzoic.
- **Efect alosteric** (prin modificarea situsului activ al enzimei).
- **Deplasarea coenzimei și cuplarea cu apoenzima**: de exemplu, anticoagulantele orale deplasează vitamina K de pe enzimele care intervin în sinteza protrombinei și a altor factori ai coagulării.
- **Vitamine folosite în calitate de coenzime**: B1, B6, B2.

49

HER – receptori pentru herceptină
Hsp – heat shock proteins *(proteine de şoc termic)*
HTA – hipertensiune arterială
HVS – hipertrofie ventriculară stângă
i.m. – intramuscular
i.v. – intravenos
IC – insuficienţă cardiacă
ICC – insuficienţă cardiacă congestivă
ICOMT – inhibitori ai catecol-o-metil-transferazei
IDDC – inhibitori ai dopa-decarboxilazei
IECA – inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei
IFN – interferon
Ig – imunoglobulină
IL – interleukină
IMA – infarct miocardic acut
IMAO – inhibitori ai monoaminoxidazei
IP3 – inozitol-trifosfat
K^+ – potasiu
ke – constanta de eliminare
LCR – lichid cefalorahidian
LDH – lactat dehidrogenază
LDL – low-density lipoproteins *(lipoproteine cu densitate mică)*
LDL-Col – low-density lipoprotein cholesterol *(LDL colesterol)*
LES – lupus eritematos sistemic
LH – hormon luteinizant
LHRH – luteinizing hormone-releasing hormone *(hormon eliberator de gonadotropine)*
LSD – lysergic acid diethylamide *(dietilamida acidului lisergic)*
LT – leucotriene
LyB – limfocite B
LyT – limfocite T
LyTc – limfocite T citotoxice
LyTs – limfocite T supresoare
MAO – monoaminoxidază
Mg^{2+} – magneziu
MIT – monoiodtirozină
NA – noradrenalină (norepinefrină);
Na^+ – sodiu
NK – natural killer
NPR – natriuretic peptide receptor *(receptor al peptidului natriuretic)*
OAF – osteoclast activating factor *(factor al activării osteoclastului)*
ORL – otorinolaringologie
p.o. – per os *(cale orală)*
PDE – fosfodiesterază
PG – prostaglandine
PHA – fitohemaglutinină A
PIH – prolactin-inhibiting hormone *(hormon inhibitor al prolactinei)*
PMN – polimorfonucleare neutrofile
PTH – parathyroid hormone *(hormon paratiroidian)*
PWM – pokeweed mitogen *(mitogen extras din Phytolacca americana, plantă denumită popular „cârmâz" sau „rumeioară")*
RAA – sistem renină-angiotensină-aldosteron
RPV – rezistenţă periferică vasculară
rT3 – revers triiodtironină
s.c. – subcutanat
SIDA – sindromul imunodeficienţei dobândite
SNC – sistem nervos central
SNV – sistem nervos vegetativ
SSRI – inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei
STH – somatotropin *(hormon de creştere)*
T3 – L-triiodtironina
T4 – L-tiroxina
TA – tensiune arterilă
THC – tetrahidrocanabinol
Tmax – momentul la care apare concentraţia maximă
TNF – tumor necrosis factor *(factor de necroză tumorală)*
TPSV – tahicardii paroxistice supraventriculare
TRH – thyrotropin-releasing hormone *(hormon eliberator al tirotropinei)*
TSH – thyroid-stimulating hormone *(tirotropina)*
TX – tromboxani
Vd – volum de distribuţie
VIP – vasoactive intestinal peptide *(peptid intestinal vasoactiv)*
VLDL – very low-density lipoproteins *(lipoproteine cu densitate foarte mică)*

1.3. Acțiune prin intermediul receptorilor

- **Ligand** = substanță endogenă sau exogenă care cuplează cu structurile receptoare.
- În structura receptorului există două regiuni importante, complementare cu două zone din structura ligandului:
  - situs de afinitate (servește pentru recunoașterea ligandului);
  - situs de activitate (important pentru declanșarea post-receptor, în interiorul celulei, a unui șir de evenimente care se vor concretiza în răspunsul celulei țintă).
- Legătura dintre ligand și receptor poate fi:
  - reversibilă (legături slabe de tip ionic, punți de hidrogen, forțe van der Waals): în majoritatea cazurilor;
  - ireversibilă (legături puternice de tip covalent): în puține cazuri (de exemplu, Fenoxibenzamina se leagă covalent de receptorii adrenergici alfa).

50

Acțiune prin intermediul receptorilor

- **Agonist** = substanță cu activitate intrinsecă:
  - cuplează atât cu situsul de afinitate, cât și cu situsul de activitate;
  - ex: Acetilcolina este agonist al receptorilor muscarinici.
- **Antagonist competitiv pe receptor**:
  - cuplează numai cu situsul de afinitate, blocând cuplarea acestuia cu agonistul;
  - ex: Atropina este antagonist competitiv al receptorilor muscarinici.
- **Agonist/antagonist parțial = antagonist cu activitate parțială intrinsecă**:
  - cuplează cu situsul de afinitate și, parțial, cu situsul de activitate, permițând un grad de activitate intrinsecă;
  - ex: Acebutolol este antagonist parțial selectiv al receptorilor adrenergici beta1, cu activitate simpaticomimetică intrinsecă.

51

Acțiune prin intermediul receptorilor

- **Agonist invers**:
  - cuplează atât cu situsul de afinitate, cât și cu situsul de activitate, dar determină efecte farmacodinamice / biologice de tip invers față de agoniștii clasici;
  - ex: betacarbolinele sunt agoniști inverși ai segmentului benzodiazepinic al receptorului GABA-A.
- Conform legii acțiunii maselor, agoniștii și antagoniștii pe același receptor se pot deplasa unii pe alții de pe receptori.

52

Transmiterea postreceptor a semnalului biologic

- Receptorii membranari pot transmite informația pe :
  - calea adenilat/guanilat ciclazei;
  - calea fosfatidil-inozitidelor sau/și a acizilor grași liberi.
- Calea enzimelor-receptor, de exemplu, receptorul pentru insulină.
  - Acesta are două componente: o subunitate alfa extracelulară și o subunitate beta transmembranară. Subunitatea alfa servește drept situs de recunoaștere a insulinei. După legarea insulinei la subunitatea alfa este activată o tirozin-kinază care se găsește în subunitatea beta a receptorului. Are loc, astfel, auto-fosforilarea porțiunii beta. Prima proteină fosforilată este o proteină cu lanț scurt, numită substratul 1 al receptorului insulinei (IRS-1). După fosforilarea tirozinică la diferite situsuri, IRS-1 se leagă la alte kinaze, pe care le activează, producând „în cascadă" un șir de fosforilări. Această serie de fosforilări în interiorul celulei reprezintă mesagerul secund al insulinei și are ca rezultat translocarea unor proteine, cum ar fi transportorii pentru glucoză, sechestrate în interiorul celulei și expunerea lor la suprafața celulei. În final, complexul insulină-receptor este internalizat.

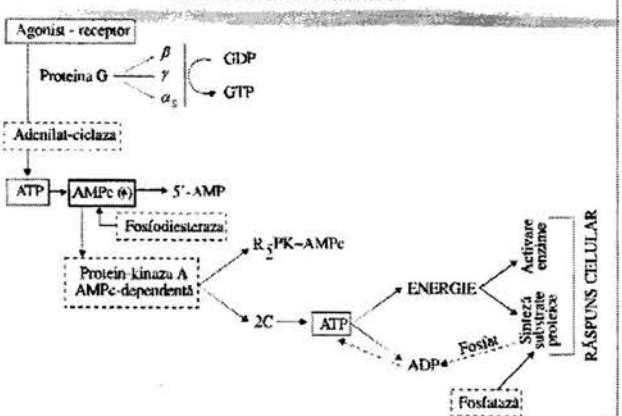
53

Transmiterea postreceptor a semnalului biologic (continuare)

- Receptorii citosolici, de exemplu, receptorii pentru glucocorticosteroizi.
  - Aceștia se desprind cu degajare de energie de pe niște proteine de legare din citosol numite proteinele Hsp90 sau *heat shock proteins*. Această energie servește pentru transportul activ al complexului GCS ~ receptor citosolic în nucleu. Complexul se desface în două componente: o componentă care se leagă pe situsurile nucleare, helixul alfa al ADN și o componentă ce se leagă extra-ADN și care întărește legarea de ADN. Astfel, este comandată sinteza unui ARNm specifc, cu sinteza unor proteine specifice: de ex, macrocortina de către macrofage, lipocortina de către PMN.
- Receptorii muți (acceptori): în urma cuplării specifice a agonistului, nu se produce nici o modificare a funcțiilor celulare, decelabilă prin metodele cunoscute în prezent.

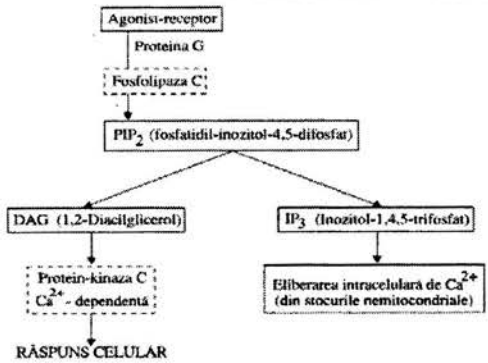
54

Transmiterea postreceptor a semnalului biologic: calea adenilat-ciclazei



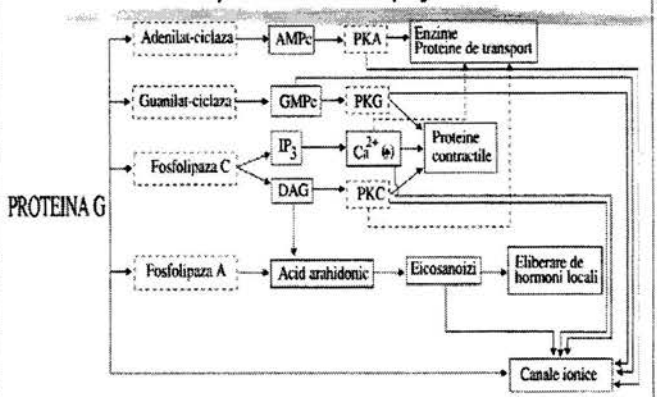
55

Transmiterea postreceptor a semnalului biologic: calea fosfatidil-inozitidelor



56

Transmiterea postreceptor a semnalului biologic: proteina G de cuplaj



57

1.4. Acțiune de activare / blocare a canalelor ionice

- Stimulante ale canalelor de:
  - K^+ vasculare: Minoxidil, Diazoxid;
  - Cl^- atașate la receptorul GABA-A: benzodiazepine, barbiturice, etanol etc
- Blocante ale canalelor de:
  - Ca^{2+}: Nifedipina, Verapamil, Diltiazem, etc;
  - Na^+: anestezice locale (Lidocaina), antiaritmice de clasă I (Chinidina, Procainamida, Disopiramida);
  - K^+: derivați de sulfoniluree (antidiabetice orale);
  - Cl^-: picrotoxina;

58

1.5. Acțiune prin eliberarea din depozitele celulare a unor substanțe active

- Efedrina, Nafazolina și Fenilefrina acționează parțial prin eliberarea noradrenalinei.
- Carbacol acționează parțial prin eliberarea acetilcolinei.
- D-Tubocurarina (din grupul curarizante, folosit ca miorelaxant în cadrul unei anestezii generale) sau Morfina (din grupul opiacee) → eliberează histamina din mastocite, la unele persoane, în cantitate suficientă pentru a provoca bronhospasm și o scădere a presiunii arteriale.

59

Alte mecanisme de acțiune

- **1.6. Acțiune directă asupra aparatului genetic al celulei**
  - ❖Acțiune prin formare de legături între nucleotide alăturate: Ciclofosfamida (antineoplazic alchilant);
  - ❖Alchilarea ADN-ului sub acțiunea porțiunii clor-etil din structura derivaților de nitrozouree (Carmustine, Lomustine, Semustine);
  - ❖Intercalare în structura lanțului de nucleotide ale ADN-ului: Bleomicinele (A_2 si B_2).
- **1.7. Acțiune prin formarea de "pori" în membrana celulară**
  - ❖Este un mecanism asemănător cu cel al activării complementului, când se formează un complex care realizează un "por" la nivelul membranei celulare microbiene, determinând, astfel, o deteriorare a integrității morfofuncționale celulare:
    - de ex, Nistatin (antifungic cu administrare locală) sau Amfotericina B (antifungic cu administrare sistemică) acționează prin realizarea unui "por" la nivelul peretelui fungic.

60

Alte mecanisme de acțiune

- **1.8. Acțiune de blocare a sintezei și eliberării de radicali liberi și de captare a radicalilor liberi**
  - ❖Radicalii liberi (de exemplu, de tipul ionului superoxid) agresionează celulele, determinând grave distrucții celulare.
  - ❖Substanțe care au rolul de a capta radicalii liberi:
    - vitamina E;
    - Carvedilol;
    - Acid acetilsalicilic.

61

2. Relația structură – efect

- Pornind de la o structură de bază, se pot obține substanțe:
  - ❖cu același efect (Acetilcolina și Metacolina);
  - ❖cu efecte antagonice (histamina și antihistaminicele).
- Modificarea configurației în zona în care o moleculă suferă acțiunea enzimatică se numește împiedicare sterică.

62

3. Relația doză – efect. Indicele terapeutic

- **Doza** = cantitatea minimă de substanță activă care determină un efect farmacodinamic.
- Relațiile dintre doză și efect:
  - ❖pot fi:
    - direct proporționale - rar întâlnite;
    - proporționale cu logaritmul zecimal al dozei - frecvent întâlnite;
  - ❖variază în funcție de mecanismul de acțiune al substanței cercetate.
- **Indice terapeutic sau factor de siguranță** = raportul DL_{50}/DE_{50} (raportul între doza letală medie și doza eficientă medie).
  - ❖În clinică, indicele terapeutic va rezulta din raportul DT_{50}/DE_{50} (raportul între doza toxică medie și doza eficientă medie).
  - ❖Indicele terapeutic trebuie să fie mai mare sau egal cu 10 (pentru ca substanța să poată fi considerată puțin toxică pentru pacient).

63

4. Sinergismul și antagonismul medicamentelor

- **Sinergism**: este relația dintre două substanțe active care acționează în același sens.
- **Antagonism**: este relația dintre două substanțe active care acționează în sens contrar.

- Tipuri de sinergism medicamentos:
  - ❖sinergism de sumare - efectele sunt aditive (ex: atropina și butilscopolamina);
  - ❖sinergism de potențare - efectul final este mai mare decât suma efectelor determinate de fiecare medicament în parte (ex: Sulfametoxazol și Trimetoprim).

64

Tipuri de antagonism medicamentos

- **Antagonism competitiv**:
  - pe receptorii muscarinici M: acetilcolina şi Atropina, acetilcolina şi Scopolamina, acetilcolina şi Pirenzepina;
  - pe receptorii opiacei: Morfina şi Naloxon, Morfina şi Naltrexon, Morfină şi Nalmefene;
- **Antagonism necompetitiv**:
  - antagonism alosteric: ex, Galamina (pe receptorii muscarinici M);
  - antagonism fiziologic: ex, NA contractă muşchiul neted vascular, stimulând receptorii α-adrenergici, iar Histamina relaxează acelaşi muşchi, stimulând receptorii histaminici H_1 şi H_2;
  - antagonism fizic: ex, cărbunele activat adsoarbe molecule din anumite toxice;
  - antagonism chimic: ex, antiacidele reacţionează cu HCl gastric.
- **Agonist invers**: betacarboline.

65

5. Reacţii adverse ale medicamentelor

- **Reacţii idiosincrazice** → sunt reacţii neobişnuite ale organismului, determinate genetic, care apar la doze terapeutice de medicament;
- **Reacţii imunologice induse de medicamente** → sunt reacţii mediate prin procese imune:
  - tip I (anafilactic) → urticarie, angioedem, anafilaxie;
    - peniciline, aminoglicozide, sulfonamide, lincosamide, Eritromicina, compuşii cu iod, cu brom, cu arsen, cu mercur, barbiturice, neuroleptice (Clorpromazina), hidantoine (Fenitoin), antitiroidiene de sinteză (Metiltiouracil,Carbimazole);
  - tip II (citotoxic) → sindroame autoimune induse de medicamente:
    - lupus eritemetos sistemic: Hidralazină, Procainamidă, Clorpromazină, Fenitoin, Izoniazidă, D-Penicilamină;
    - anemie hemolitică autoimună: Metildopa, Chinidina;
    - purpură trombocitopenică: Chinidină;
    - miastenie: D-Penicilamină, Trimetadionă;

66

Reacţii adverse ale medicamentelor (continuare)

- tip III (prin complexe imune) → boala serului (manifestată prin erupţii cutanate urticariene, artralgii, artrite, limfadenopatii, febră) şi vasculite multisistemice complement-dependente (manifestate prin eritem multimorf).
  - Sindrom Stevens Johnson (eritem multimorf, artrite, nefrite, leziuni ale SNC, miocardite): sulfonamide, diretice de ansă (Furosemid), diuretice tiazidice (Hidroclorotiazida), inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (Captopril);
  - peniciline, sulfonamide, compuşi cu iod, anticonvulsivante;
- tip IV (mediate celular) → în timpul administrării locale (dermatite de contact).

- **Obişnuinţa** → scădere a reactivităţii la administrare repetată a substanţei respective, pentru menţinerea efectului fiind necesară creşterea dozei. De ex, la opiacee.
  - Tahifilaxia → este o formă de obişnuinţă care se instalează rapid; dacă se creşte doza nu se obţine efect. De ex, la Nafazolină, la Efedrină, la nitriţi.

67

Reacții adverse ale medicamentelor (continuare)

- ❖ Dependența psihică → cerință puternică (dar care nu este irezistibilă) de a consuma drogul respectiv;
- ❖ Dependența fizică → stare de intoxicație cronică sau periodică, cu tendință de creștere a dozei, nevoia irezistibilă de a lua continuu drogul respectiv și apariția sindromului de abstinență la întreruperea administrării.

➢ **Mutageneza, teratogeneza, carcinogeneza**

- ❖ Mutageneza → modificări ale materialului genetic din celulele organismului, care nu îl afectează pe purtător. Daca mutația apare în celulele sexuale se transmite la urmași. Daca mutația are caracter recesiv se poate manifesta după câteva generații.
- ❖ Teratogeneza → anomalii în cursul dezvoltării prenatale; nu se transmit ereditar.
- ❖ citostatice, hormoni sexuali, Talidomida, Fenitoin, Alcoolul, Vitamina D în exces, tetraciclinele, glucocorticosteroizii, cotrimoxazol, derivații de sulfoniluree, sulfonamidele.
- ❖ Carcinogeneza → proliferare celulară necontrolată, a unor celule care au suferit transformări de tip malign.

68

Reacții adverse ale medicamentelor (continuare)

➢ **Reacții adverse datorate administrării chimioterapicelor antibacteriene:**

- ❖ reacții locale: durere la locul injectării (după administrare im), flebită (după administrare iv);
- ❖ dismicrobism intestinal;
- ❖ reacție Herxheimer (șoc endotoxinic): de ex, Penicilina G administrată în cantități mari în sifilis, Cloramfenicol administrat în cantități mari în salmoneloze.

➢ **Reacții adverse la nou-născut** → datorate imaturității enzimatice, imaturității unor funcții fiziologice sau structuri anatomice:

- ❖ sindrom cenușiu al nou-născutului indus de Cloramfenicol.

➢ **Boala iatrogenă indusă de medicamente** → stări patologice induse de medicamente (de ex, ulcer gastric indus de antiinflamatoare nesteroidiene).

Polimedicația este o cauză importantă de inducere a efectelor adverse.

69

Influențarea farmacologică a sistemului nervos vegetativ

I. Substanțe cu acțiune stimulatoare asupra SNV parasimpatic (parasimpaticomimetice)

II. Substanțe cu acțiune inhibitoare asupra SNV parasimpatic

III. Substanțe cu acțiune stimulatoare asupra SNV simpatic

IV. Substanțe cu acțiune inhibitoare asupra SNV simpatic

I. Substanțe cu acțiune stimulatoare asupra SNV parasimpatic (parasimpaticomimetice)

1. Parasimpaticomimetice cu acțiune directă

2. Parasimpaticomimetice cu acțiune indirectă

Acetilcolina – sinteză și eliberare

- Sinteza → în cea mai mare parte în citoplasma neuronului terminal, din colină și acetil-coenzima A, prin acțiunea catalitică a enzimei colin-acetiltransferază (CAT).
  - Acetil-coenzima A este sintetizată în mitocondriile din terminațiile nervoase.
  - Colina (aminoacid esențial) este transportată din lichidul extracelular în neuronul terminal prin mecanism de transport activ (cu participarea ionului de Na^+), legată de un transportor. Sinteza este în general un proces simplu și poate face față unei proporții înalte a eliberării sinaptice.
- Stocată în veziculele butonului terminal („cuantă" =1000–50000 molecule pentru o veziculă).
- Eliberarea → când se atinge un potențial de acțiune terminal și se declanșează un influx suficient de ioni de calciu, pentru a destabiliza depozitul vezicular.

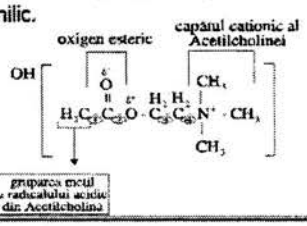
Acetilcolina – eliberare şi degradare

- După eliberare în fanta sinaptică, molecula de acetilcolină are două posibilităţi:
  - ❖cuplarea cu receptorii colinergici;
  - ❖cuplarea cu situsul activ al enzimei acetilcolinesteraza (AchE).
- După decuplarea de receptor, molecula de Ach este captată de AchE (degradarea, prin hidroliză, se realizează în 2 etape succesive):
  - ❖În prima etapă, complexul Acetilcolină ~ acetilcolinesterază este scindat în colină liberă şi enzimă acetilată.
  - ❖În a doua etapă, enzima acetilată eliberează acetilcolinesterază şi acetat.
- $T_{1/2}$ al acetilcolinei în fanta sinaptică este foarte scurt (milisecunde).

73

Acetilcolina – mecanism de acţiune

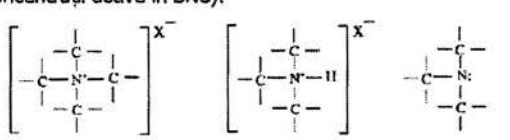
- Molecula de acetilcolină poate cupla cu:
  - ❖receptori muscarinici M: atunci când se evidenţiază profilul metilic al moleculei;
  - ❖receptori nicotinici N: atunci când se evidenţiază profilul carbonilic al moleculei.
- Cuplarea acetilcolinei cu ambele categorii de receptori → deoarece acetilcolina este o moleculă flexibilă după 2 axe → permite realizarea a 2 profiluri: metilic şi carbonilic.
- Acetilcolina, profil metilic:



74

Acetilcolina – mecanism de acţiune

- Molecula de acetilcolină posedă în structură o grupare de tip „onium" (un atom de azot care are toate valenţele satisfăcute şi este încărcat pozitiv, indiferent dacă este cuaternar sau terţiar).
- moleculele ce posedă grupări de tip "onium":
  - ❖nu traversează bariera hemato-encefalică şi alte membrane (cea intestinală, de exemplu) → nu pot fi administrate pe cale orală şi, în doze terapeutice, nu traversează BHE (deci nu asigură concentraţii active în SNC).



Grupare onium cu azot cuaternar | Grupare onium cu azot terţiar | Amină terţiară cu azot trivalent

75

Acetilcolina – mecanism de acţiune

- Interacţiunea acetilcolinei cu receptorul muscarinic se face în cel puţin 4 puncte:
  - la capătul cationic (un atom de azot cuaternar);
  - la oxigenul esteric;
  - la hidroxilul ataşat de carbonul nr. 3;
  - la grupul metil ataşat de carbonul nr. 2.
- Receptorii muscarinici au cel puţin 4 grupări active pe suprafaţa lor:
  - o zonă anionică (situs de afinitate al receptorului muscarinic), care se cuplează cu capătul cationic al moleculei de acetilcolină;
  - o grupare încărcată pozitiv (interacţionează cu oxigenul esteric al Ach);
  - o grupare încărcată pozitiv (interacţionează cu hidroxilul ataşat de C nr. 3);
  - o regiune hidrofobă (interacţionează cu grupul metil ataşat de C nr. 2).
- Ultimele trei puncte realizează situsul de activitate al receptorului M_1 în care atomii de oxigen ocupă centrul esterofil.

76

Acetilcolina – mecanism de acţiune

- **În urma cuplării acetilcolinei cu receptorii muscarinici M →** creşte permeabilitatea membranei celulare adiacente pentru ionii de Na^+, K^+, Cl^- şi Ca^{2+}.
  - ***La nivelul generatorului de ritm cardiac*** → creşte permeabilitatea pentru ionii de K^+ şi Cl^- → hiperpolarizarea membranei, cu scăderea frecvenţei cardiace, până la completa oprire a cordului.
  - ***La nivelul ganglionilor vegetativi, al muşchilor netezi şi al muşchilor striaţi*** → creşte permeabilitatea membranară pentru ionii de Na^+ → depolarizarea membranei, cu creşterea consecutivă a peristaltismului intestinal (efect prokinetic) şi a tonusului muscular.
  - ***La nivelul celulelor glandulare*** (glande salivare, sudoripare, medulosuprarenale) → creşte permeabilitatea pentru ionii de Ca^{2+} → hipersecreţie glandulară.

77

Receptorii muscarinici M

Sub-tip	*Alte denumiri*	*Localizare*	*Proteina G de cuplaj*	*Transmitere post-receptor*	*Principalele efecte biologice*
M_1	M_{1a}	Cortex cerebral, hipocampus, stomac, neuroni postganglionari simpatici, unele situsuri presinaptice	Activează Gq/11	Activează IP3 şi DAG (creşte concentraţia Ca^{2+})	Implicat în funcţia cognitivă şi memorizare; stimularea secreţiei gastrice acide
M_2	M_{2a} (M_2 cardiac)	Miocard, musculatura netedă, unele situsuri presinaptice, SNC (autoreceptori)	Activează Gi/o	Activează canalele de K^+; inhibă adenilatciclaza	Reglarea frecvenţei cardiace şi a temperaturii corpului, a analgeziei, control motor, M_2 presinaptic inhibă eliberarea Ach
M_3	M_{2b} (M_2 glandular)	Celulele glandelor exocrine, vase (musculatura netedă, endoteliu), SNC	Activează Gq/11	Activează IP_3 şi DAG (creşte concentraţia Ca^{2+})	Mediază motilitatea gastro-intestinală, secreţiile glandulare (salivă, lacrimi), M_3 postsinaptici stimulează bronhoconstricţia
M_4	M_4	SNC	Activează Gi/o	Scade AMPc	Mediază analgezia, poate regla eliberarea de DA (schizofrenie?)
M_5	M_5	SNC	Activează Gi/o	Activează IP_3 şi DAG	Mediază eliberarea de DA, reglează dilataţia vaselor cerebrale

78

Noțiuni introductive

1. Definiții
2. Ramurile farmacologiei
3. Etapele dezvoltării farmacologiei

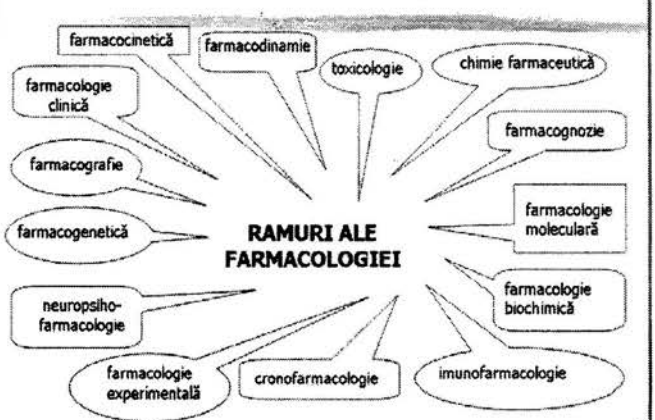
1. Definiții

- **Farmacologia** - studiază:
  - ❖ interacțiunea dintre o substanță activă și un biosistem;
  - ❖ modul în care o substanță activă modifică procesele biochimice, fiziologice și/sau psihologice în condiții normale sau patologice, dar și natura, acțiunea, posibilele utilizări terapeutice ale unei substanțe active.

  Vechii greci: „pharmakon" = buruieni. În latină „pharmacus" = vrăjitor, om care face farmece, dar și otrăvitor. Latinul „pharmacum" - în românește farmec.
- **Medicamentul**:
  - ❖ este substanța farmacologic activă care, prin interacțiunea specifică cu molecule țintă, determină diferite efecte biologice;
  - ❖ prin administrare este utilizat pentru diagnosticul, profilaxia, ameliorarea sau vindecarea unei boli.

2

2. Ramurile farmacologiei



3

Acetilcolina – mecanism de acţiune

- **Profilul carbonilic al acetilcolinei cuplează cu receptorii N situaţi la poarta canalelor de Na^+/K^+.**
  - Legarea moleculei de acetilcolină la una sau două subunităţi α ale receptorului N determină o creştere moderată a numărului de canale de Na^+ în poziţie deschis.
  - Legarea unui număr mai mare de molecule de agonist la receptorii N duce la fenomenul de stabilizare membranară, cu blocarea canalelor de Na^+ în poziţia deschis şi oprirea influxului nervos.
  - Stimularea receptorilor N_m → fasciculaţii fine ale musculaturii striate, urmate de miorelaxare.
  - Stimularea receptorilor N_n → o perioadă scurtă de transmitere a influxului nervos cu depolarizare membranară, urmată de blocarea revenirii membranare (blocarea repolarizării membranare), fenomen numit „stabilizare membranară".
- Sensibilitatea ganglionilor vegetativi şi a sinapselor muşchilor striaţi la administrarea sistemică a Ach este mai redusă.

79

Receptorii nicotinici N

Subtip	*Alte denumiri*	*Localizare*	*Transmitere post-receptor*
N_m	N de placă terminală	Joncţiunea neuromusculară	Deschiderea canalelor de Na^+/K^+ şi depolarizare membranară
N_n	N neuronal	Neuronii postganglionari şi unele situsuri presinaptice colinergice	Deschiderea canalelor de Na^+/K^+ şi depolarizare membranară

80

Acetilcolina – efecte farmacodinamice

- La nivel cardio-vascular:
  - cord (acţiune pe receptorii M_2) → efecte inotrop, cronotrop, dromotrop negative;
  - vascular (acţiune pe receptorii M_3) → vasodilataţie.
- La nivelul musculaturii netede (acţiune pe receptorii M_3):
  - glob ocular: contracţia sfincterului irian (mioză) şi contracţia muşchiului ciliar (favorizează vederea de aproape şi drenarea umorii apoase);
  - digestiv: stimulează peristaltismul (efect prokinetic) şi tonusul gastro-intestinal, musculatura colecistului şi a căilor biliare;
  - bronşic: constricţia musculaturii bronşice;
  - genito-urinar: constricţia muşchiului detrusor al vezicii urinare, stimularea erecţiei la bărbat.
- Efecte metabolice şi la nivelul glandelor exocrine → stimulează secreţia glandelor (lacrimale, salivare, sudoripare, bronşice, gastro-intestinale, pancreas etc.), stimulează sinteza de glicogen.
- La nivelul medulosuprarenalei → stimulează secreţia de Adr şi NA,
- Reglează eliberarea de Adr şi NA şi Ach.

81

Stimulante ale SNV parasimpatic – contraindicaţii, efecte adverse

- Efecte adverse în cazul administrării sistemice:
  - hipersalivaţie, transpiraţii abundente;
  - greaţă, vărsături,
  - dureri abdominale (crampe abdominale), diaree,
  - bronhospasm;
  - scăderea TA, roşeaţa tegumentelor.
- Contraindicaţii:
  - astm bronşic, BPOC;
  - hipertiroidie;
  - epilepsie;
  - leziuni ateromatoase stenozante coronariene severe;
  - ulcer peptic.

82

1. Parasimpaticomimetice cu acţiune directă Clasificare

- **1.1. Agonişti neselectivi ai receptorilor colinergici M şi N:**
  - Acetilcolina
  - Esteri sintetici ai colinei:
    - Esteri ai alfa-metil-colinei cu acid acetic: Metacolina;
    - Esteri ai colinei şi beta-metil-colinei cu acid carbamic: Carbacol, Betanecol.
  - Alcaloizi colinomimetici şi derivaţii lor de sinteză:
    - Cu acţiune semiselectivă pe receptorii M (stimulează M >>N):
      - Alcaloizi naturali: Pilocarpina;
      - Derivaţi de sinteză: Muscarina, Arecolina.
    - Cu acţiune semiselectivă pe receptorii N (stimulează N >> M):
      - Naturale: Lobelina, Nicotina;
      - Derivaţi de sinteză: Difenilmetilpiperazinium.

83

Parasimpaticomimetice cu acţiune directă Clasificare (continuare)

- **1.2. Agonişti selectivi ai receptorilor M:**
  - Agonişti selectivi ai receptorilor M_1: Xanomeline, Cevimeline;
  - Agonişti selectivi ai receptorilor M_2: Oxotremorine;
  - Agonişti selectivi ai receptorilor M_3: Aceclidine.

84

Parasimpaticomimetice cu acţiune directă – indicaţii

- **Acetilcolina**:
  - oftalmologie: prevenirea creşterii postoperator a presiunii intraoculare (intraocular);
  - cardiologie: detectarea spasmului coronarian în angina pectorală Prinzmetal (intracoronarian).
- **Carbacol**: glaucom (topic).
- **Betanecol**:
  - glaucom acut (este medicaţie de elecţie) sau cronic (topic);
  - pareze postoperatorii ale tubului digestiv, ileus consecutiv unor stări toxice, retenţii urinare postoperatorii sau postpartum (p.o.).
- **Pilocarpina**:
  - glaucom (topic);
  - xerostomie (p.o.);
  - antidot în intoxicaţia acută cu Atropină (i.v.).
- **Xanomeline, Cevimeline, Aceclidine**: xerostomie (p.o.).

85

2. Parasimpaticomimetice cu acţiune indirectă Clasificare

- **2.1. Compuşi naturali:** Fisostigmina (Eserina).
- **2.2. Derivaţi de semisinteză şi sinteză:**
  - 2.2.1. Inhibitori reversibili ai AchE
    - Alcooli simpli purtători ai unui grup amoniu cuaternar: Edrofonium.
    - Esteri de alcool şi acid carbamic purtători ai unui grup amoniu cuaternar/terţiar: Neostigmina, Piridostigmina, Distigmina, Clorura de ambenoniu, Demecarium.
    - Alte structuri: Tacrine, Donepezil, Rivastigmine.
  - 2.2.2. Inhibitori ireversibili ai AchE:
    - Organofosforate:
      - medicamente: Ecotiofat, Metrifonat;
      - insecticide: Paration (→ Paraoxon), Malation;
      - gaze toxice de luptă: Sarin, Tabun, Soman.

86

Parasimpaticomimetice cu acţiune indirectă – mecanisme de acţiune

- Alcooli simpli purtători ai unui grup amoniu cuaternar → durata acţiunii: 5 - 15 minute:
  - În etapa iniţială: Edrofonium se leagă reversibil la situsul activ al enzimei, formând un complex care este hidrolizat, rezultând colină liberă şi enzimă acetilată.
  - În etapa secundară: enzima acetilată este hidrolizată la acetat şi acetilcolinesterază.
- Esterii de alcooli şi acid carbamic purtători ai unor grupări de amoniu cuaternar sau amoniu terţiar → durata acţiunii: 30 minute – 6 ore :
  - În etapa iniţială: Neostigmina se leagă reversibil la situsul activ al enzimei, formând un complex care este hidrolizat, rezultând colină liberă şi enzimă carbamilată.
  - În etapa secundară: enzima carbamilată este hidrolizată la carbamat şi acetilcolinesterază.
  - Clorura de ambenoniu nu este hidrolizată de colinesteraze → durată lungă de acţiune (24 de ore).

87

Parasimpaticomimetice cu acţiune indirectă – mecanisme de acţiune (continuare)

- Organofosforatele:
  - În etapa iniţială: Organofosforatele se leagă covalent la situsul activ al enzimei, formând un complex care este supus hidrolizei, producându-se, în plus, fosforilarea situsului activ al enzimei, rezultând colină liberă şi enzimă fosforilată.
  - În etapa secundară: enzima fosforilată suferă un proces denumit „de îmbătrânire" (prin distrugerea unei legături oxigen-fosfor a inhibitorului) → legătura fosfor-enzimă devine extrem de stabilă.
  - Durata acţiunii: peste 100 ore. De exemplu, Ecotiofat intră în acţiune după 1 oră de la administrare, durata acţiunii este de 1-4 săptămâni.

88

Parasimpaticomimetice cu acţiune indirectă – indicaţii

- **Fisostigmina**:
  - glaucom (topic);
  - boala Alzheimer (atât timp cât există neuroni colinergici).
- **Edrofonium** (intravenos):
  - diagnosticul miasteniei gravis;
  - detectarea terapiei inadecvate (sub sau supradozare) cu alte anticolinesterazice.
- **Neostigmina**:
  - miastenia gravis (pentru tratament; în scop diagnostic ca alternativă la Edrofonium);
  - ileus paralitic, retenţie urinară postoperatorie/postpartum;
  - decurarizare;
  - intoxicaţia acută cu atropină.

89

Parasimpaticomimetice cu acţiune indirectă – indicaţii

- **Piridostigmina**:
  - miastenia gravis;
  - ileus paralitic, retenţie urinară postoperatorie;
  - decurarizare (mai puţin eficientă decât Neostigmina).
- **Distigmina**:
  - miastenia gravis;
  - ileus paralitic, retenţie urinară postoperatorie.
- **Clorura de ambenoniu**:
  - miastenia gravis (în intoleranţă la Neostigmină sau Piridostigmină).
- **Demecarium** (topic): glaucom.
- **Tacrine, Donepezil, Rivastigmine**: boala Alzheimer.
- **Ecotiofat** (topic): glaucom.
- **Metrifonat**: antihelmintic indicat în infecţii cu Schistosoma haematobium (ca medicaţie alternativă).

90

Intoxicaţia cu organofosforate

- Surse:
  - insecticide organofosforate;
  - gaze toxice de luptă (fiind liposolubile, se absorb şi prin piele, nu numai prin inhalaţie).
- Simptomatologia:
  - simptome datorate stimulării receptorilor muscarinici: greaţă, vărsături, dureri abdominale de tip colicativ, mioză, incontinenţă vezicală, hipersecreţie bronşică şi edem pulmonar, hipersecreţie salivară, lacrimală, transpiraţii;
  - simptome datorate stimulării receptorilor nicotinici: fasciculaţii musculare, tahicardie, creşteri tensionale;
  - simptome datorate stimulării receptorilor colinergici de la nivelul SNC (anxietate, agitaţie psihomotorie, tremor, confuzie, convulsii), toate acestea evoluând spre comă.

91

Intoxicaţia cu organofosforate (continuare)

- Medicaţia de urgenţă:
  - Atropină (i.v.) – antidot;
  - reactivatoare de colinesterază de tip Pralidoximă sau Obidoximă (sunt agenţi nucleofili puternici, numiţi şi medicamente „regeneratoare de colinesterază"):
    - Dacă se administrează înainte de etapa de îmbătrânire, se poate realiza scindarea legăturii fosfor-enzimă. Utilitate: în tratamentul intoxicaţiilor cu organofosforate.
    - Dacă se administrează după ce procesul de îmbătrânire a avut loc, complexul enzimă-inhibitor este foarte stabil şi este foarte dificil de scindat.
  - colinesteraza umană purificată.

92

II. Substanţe cu acţiune inhibitoare asupra SNV parasimpatic

1. Blocante (antagonişti competitivi) ale receptorilor muscarinici (antimuscarinice sau M-colinolitice)

2. Blocante ale receptorilor nicotinici

2.a. Blocante ale receptorilor nicotinici de la nivelul ganglionilor vegetativi (ganglioplegice sau substanţe anti-Nn)

2.b. Blocante ale receptorilor nicotinici de la nivelul joncţiunii neuromusculare (miorelaxante cu acţiune sinaptică sau curarizante sau substanţe anti-Nm)

1. Blocante (antagonişti competitivi) ale receptorilor muscarinici - clasificare

- **1.1. Alcaloizi naturali:**
  - Atropina (Hyosciamina) obţinută din *Atropa belladonna* şi *Datura stramonium.*
  - Scopolamina (Hyoscina) obţinută din *Hyoscyamus niger.*
- **1.2. Substanţe antimuscarinice de semisinteză şi sinteză:**
  - Amine cuaternare indicate în terapia bolilor gastro-intestinale sau genito-urinare:
    - antispastice şi antiemetice: Butilscopolamina,
    - antispastice: Propantelina, Metantelina, Metscopolamina, Clidinium, Isopropamida, Mepenzolat, Glicopirolat, Oxifenonium, Tridihexetil,
    - incontinenţă urinară: Trospium, Emepronium.
  - Amine terţiare indicate în terapia bolilor gastro-intestinale sau genito-urinare:
    - antispastice: Pirenzepina (selectiv M_1,M_3), Telenzepine (selectiv M_1, M_3), Diciclomin (Dicicloverine), Oxifenciclimin;
    - în incontinenţă urinară:
      - antimuscarinice neselective:Oxibutinin,Tolterodin,Propiverin,
      - antimuscarinice selective:Darifenacin(M_3),Solifenacin(M_1,M_3)

Blocante (antagonişti competitivi) ale receptorilor muscarinici – clasificare (continuare)

- Amine cuaternare indicate în tratamentul astmului bronşic:
  - cu acţiune de scurtă durată: Ipratropium, Oxitropium;
  - cu acţiune de lungă durată: Tiotropium.
- Amine terţiare indicate în tratamentul bolii Parkinson şi al pseudoparkinsonismului:
  - cu acţiune centrală şi periferică: Benztropina;
  - cu acţiune centrală: Trihexifenidil, Orfenadrina, Biperiden, Prociclidina, Difenciclimin.
- Anticolinergice centrale indicate ca miorelaxante: Clorzoxazona, Ciclobenzaprina, Carisoprodol, Clorfenezina, Metaxalone, Metocarbamol, Orfenadrina.
- În oftalmologie: Homatropina, Ciclopentolat, Tropicamida.
- Toxina botulinică tip A şi tip B.

Atropina – efecte farmacodinamice

- Aparat cardiovascular:
  - Cord: prin blocarea receptorilor muscarinici M_2 → frecvenţa cardiacă creşte (de obicei, creşterea frecvenţei este precedată de o bradicardie însoţită de tulburări de ritm).
  - Vascular: dozele mari determină vasodilataţie cutanată (în special, în jumătatea superioară a corpului şi hipotensiune arterială).
- Glob ocular:
  - Paralizie ciliară (cicloplegie) → împiedică acomodarea (durată de 12 zile după administrare locală, de 48 – 72 ore după administrare sistemică).
  - Paralizia sfincterului irian → midriază (durată de 7 – 10 zile după administrare locală, de 48 – 72 ore după administrare sistemică) şi reducerea scurgerii umorii apoase prin canalul lui Schlemm.

96

Atropina – efecte farmacodinamice (continuare)

- Musculatura netedă (gastro-intestinală, genito-urinară, bronşică):
  - Reduce tonusul musculaturii netede, în special, în stările spastice. Influenţează mai puţin motilitatea viscerelor.
    - Efectul atropinei asupra spasmelor ureterale este mai slab, tonusul vezicii urinare scade concomitent cu creşterea tonusului sfincterian, ceea ce favorizează retenţia de urină. Totuşi, creşterea tonusului sfincterian este un efect advers al antimuscarinicelor, care poate fi folosit în scop terapeutic în cazurile cu incontinenţă urinară, deoarece creşte capacitatea vezicală, contribuind la profilaxia infecţiilor urinare joase.
    - După 3 zile de administrare a Atropinei la bolnavi cu diaree, datorită intervenţiei plexului Auerbach, intestinul îşi reia motilitatea, de aceea continuarea administrării Atropinei nu mai are efect la nivelul motilităţii digestive.
  - Bronhodilataţie, efect evident doar la persoanele cu astm bronşic

97

Atropina – efecte farmacodinamice (continuare)

- Glande exocrine:
  - Inhibă puternic secreţia glandelor salivare (determină senzaţie de gură uscată) şi sudoripare (determină uscăciunea tegumentului), reduce secreţia apoasă a glandelor bronşice (determină creşterea vâscozităţii secreţiei bronşice).
  - Pentru inhibarea secreţiilor digestive sunt necesare doze mai mari.
- SNC:
  - Acţiune antiemetică (util în combaterea greţurilor şi vărsăturilor induse de opiaceele folosite în timpul intervenţiilor chirurgicale).
  - Ameliorează simptomele bolii Parkinson.
  - La nivel medular, prin acţiune de antagonist al receptorilor M medulari intercalari, se produce miorelaxare (relaxarea musculaturii striate).

98

Atropina – farmacocinetică

- Absorbţia: bună după administrare pe cale orală, parenterală şi instilare conjunctivală.
- Distribuţie: largă.
- Bariera hemato-encefalică: Atropina traversează, derivaţii cuaternari nu traversează.
- Metabolizată în cea mai mare parte în ficat, o mică parte eliminându-se nemetabolizată prin rinichi.
- Nivelul sanguin al Atropinei scade repede, dar acţiunea este îndelungată, din cauza legării puternice de receptor → efectele asupra funcţiilor parasimpatice scade repede în toate organele, cu excepţia globilor oculari (asupra muşchiului irian şi asupra muşchiului ciliar persistă timp de 48-72 ore).
- T½ plasmatic al Atropinei = 2 ore.

99

Atropina – indicaţii

- intravenos în:
  - asistolie, bradiaritmii severe;
  - antidot în intoxicaţia acute cu organofosforate sau cu muscarină;
  - antispastic;
  - premedicaţie în anestezie sau intervenţii chirurgicale în regiunea buco-faringiană;
- topic:
  - midriază terapeutică;
- antiemetic;
- adjuvant în:
  - asociere cu opiaceele indicate ca analgezice în IMA;
  - tratamentul bolii Parkinson;
  - tratamentul astmului bronşic cu debut recent;
  - tratamentul miasteniei gravis (în doze mici, pentru a combate efectele anti-muscarinice ale parasimpaticomimeticelor cu acţiune indirectă);
- test în electrofiziologie pentru diagnosticul sindromului WPW.

100

Atropina – contraindicaţii

- Contraindicaţii:
  - glaucom;
  - hiperplazia benignă de prostată;
  - leziuni ateromatoase coronariene severe; tulburări de ritm; tulburări de conducere; insuficienţă cardiacă;
  - nou-născuţi, copii mici (chiar în administrare topică), vârstnici;
  - boala ulceroasă cu hipersecreţie acidă.
- Observaţii:
  - sub tratament cu Atropină trebuie evitată expunerea la soare.

101

Atropina – efecte adverse

- Efecte adverse:
  - tulburări de vedere (vedere neclară), fotofobie, la persoanele cu glaucom creşte presiunea intraoculară;
  - reducerea motilităţii gastro-intestinale;
  - reducerea secreţiei salivare (senzaţie de gură uscată), sudoripare (uscăciunea tegumentelor), lacrimale;
  - la persoanele cu hiperplazie benignă de prostată determină retenţie acută de urină.
- Intoxicaţia acută cu Atropină:
  - Antidot → Pilocarpină i.v. sau Neostigmină i.v.

102

Scopolamina

- Efecte farmacodinamice: aceleaşi ca la Atropină (dar prezintă efecte mai puternice pe globii oculari şi secreţia salivară, efecte mai slabe la nivelul cordului, organelor abdominale), cu excepţia celor de la nivelul SNC, unde Scopolamina produce sedare, efect hipnotic şi amnezie retrogradă.
- Indicaţii (se utilizează derivatul de semisinteză Butilscopolamina):
  - antispastic;
  - antiemetic (de elecţie → în *răul de mişcare*);
  - în stări de agitaţie psihomotorie de diverse etiologii;
  - premedicaţie în anestezie.
- Aceleaşi contraindicaţii şi efecte adverse ca Atropina. În plus, datorită efectului sedativ, este contraindicată şi la persoanele care efectuează munci de precizie, conducători auto.

103

Alte blocante (antagonişti competitivi) ale receptorilor muscarinici

- **Butilscopolamina**
  - Antagonist neselectiv pe receptorii muscarinici.
  - Indicaţii:
    - antispastic la nivelul tractului digestiv şi genito-urinar;
    - premedicaţie în anestezie;
    - antiemetic (de elecţie → în *răul de mişcare*).
- **Pirenzepina, Telenzepine**
  - Antagonist selectiv pe receptorii M_1.
  - Efecte farmacodinamice: inhibă secreţia acidă gastrică şi secreţia de pepsină.
  - Indicaţii: antispastic la nivelul tractului digestiv.
  - Poate fi administrat la pacienţii cu tahiaritmii asociate.
- **Propantelina**
  - Indicaţii: antispastic la nivelul tractului digestiv.

104

Alte blocante (antagonişti competitivi) ale receptorilor muscarinici

- **Trospium**
  - Indicaţii: tratamentul incontinenţei urinare.
- **Diciclomin (Dicicloverine)**
  - Efecte farmacodinamice: antispastic prin blocarea receptorilor muscarinici şi prin alte mecanisme (acţiune directă pe musculatura netedă).
  - Indicaţii: tratamentul colonului iritabil.
- **Oxibutinin**
  - Efecte farmacodinamice (efecte antimuscarinice): contracţia sfinterului vezical, relaxarea muşchiului neted al peretelui vezical, creşterea capacităţii vezicii urinare.
  - Indicaţii: tratamentul incontinenţei urinare (din meningomielocel, din boli neurologice, după prostatectomie, enurezis).
- **Darifenacin, Solifenacin**
  - Antagonişti selectivi pe receptorii muscarinici: Darifenacin (M_3), Solifenacin (M_1, M_3).
  - Indicaţii: tratamentul incontinenţei urinare, vezică neurologică.

105

Alte blocante (antagonişti competitivi) ale receptorilor muscarinici (continuare)

- **Ipratropium, Oxitropium, Tiotropium**
  - Indicaţii (inhalator): astm bronşic cu debut recent.
  - Dezavantaj: determină o creştere a vâscozităţii secreţiei bronşice.
- **Anticolinergice centrale: Benztropina, Trihexifenidil, Orfenadrina, Biperiden, Prociclidina, Difenciclimin**
  - Antagonişti ai receptorilor M ai neuronilor intercalari medulari.
  - Indicaţii: în terapia bolii Parkinson şi a pseudoparkinsonismului.
- **Anticolinergice centrale: Clorzoxazona, Ciclobenzaprina, Carisoprodol, Clorfenezina, Metaxalone, Metocarbamol, Orfenadrina**
  - Antagonişti ai receptorilor M ai neuronilor intercalari medulari.
  - Indicaţii: spasm muscular localizat al musculaturii striate.
- **Homatropina, Ciclopentolat, Tropicamida**
  - Indicaţii: producerea midriazei în scop terapeutic în infecţii oculare (irite, irido-ciclite), în tratamentul prolapsului irian etc.

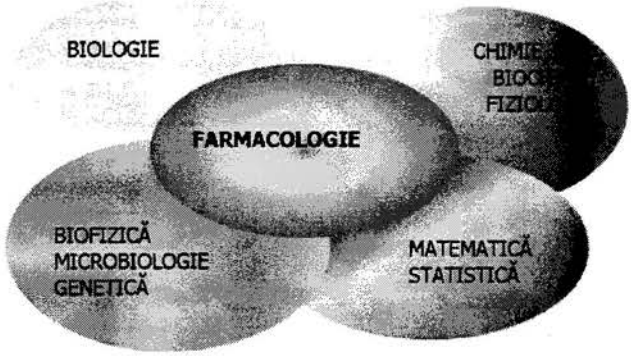
106

Alte blocante (antagonişti) ale receptorilor muscarinici (continuare)

- **Toxina botulinică**
  - Este produsă de *Clostridium botulinum*.
  - Mecanism de acţiune: inhibarea eliberării de Ach de la nivelul terminaţiei nervoase. Paralizia musculaturii striate apare după 2-5 zile, durează aproximativ 2-3 luni, după care dispare treptat.
  - Indicaţii:
    - spasm localizat al muşchilor globilor oculari, acalazia cardiei;
    - analgezic: nevralgia de trigemen, lombalgii, dureri miofasciale;
    - cosmetică: reducerea ridurilor faciale.
  - Efecte adverse: disfagie, uscăciunea gurii, ptoză palpebrală, reacţii imunologice de tip I. În administrări repetate → anticorpi antitoxină botulinică, atrofie musculară.
  - Contraindicaţii: sarcină, alăptare, miastenia gravis, tratament cu chimioterapice antibacteriene sau cu AINS, infecţii în regiunea care va fi tratată.

107

Relații interdisciplinare



4

3. Etapele dezvoltării farmacologiei

- **Farmacologia preumană**: Unele animale, când sunt bolnave, caută și ingeră plante ce ameliorează sau vindecă.
- **Era primitivă:**
  - Spiritele malefice erau considerate cauza bolilor → diferite ritualuri pentru prevenirea și tratamentul bolilor.
  - Dacă există posibilitatea unei vindecări spontane, susținerea psihicului bolnavului poate juca rol important. Apelul la supranatural, realizat de preoți, are acțiune de „tranchilizare" → medicină psihosomatică.
  - Au fost identificate sursele naturale de cafeină, plantele cu efecte euforizante și halucinogene, posibilitatea de a obține băuturi alcoolice prin fermentare.

5

Etapele dezvoltării farmacologiei

- **Era primitivă:**
  - Sumerienii: cel mai vechi document medical provine de aproximativ 5000 de ani → simptome ale diferitelor boli, precum și utilizarea diferitelor plante medicinale sau fragmente de plante în tratmentul acestora.
  - Mesopotamia 4200 IC: alcoolul → prima substanță naturală utilizată terapeutic
  - Egiptenii: teorii referitoare la declanșarea bolilor → influențarea modalităților de tratament ale bolilor.
  - Indienii din America de Sud - utilizarea Curarei (extract din *Strychnos* și *Chondodendron*) pe sulițe sau săgeți pentru a imobiliza animalele, cu scopul de a le ucide mai ușor.
- China (2700 î.e.n.): Shen Lung - culegere de remedii, modul lor de identificare și de preparare.

6

2. Blocante ale receptorilor nicotinici
2.a. Blocante ale receptorilor nicotinici de la nivelul ganglionilor vegetativi (ganglioplegice) - clasificare

- **Derivaţi cu amoniu cuaternar:**
  - Hexametoniu, Tetraetilamoniu, Pentolinium, Decametoniu, Bromura de azamethoniu.
- **Structuri cu funcţii amidice secundare:**
  - Mecamilamina.
- **Structuri cu funcţii amidice terţiare:**
  - Pempidina.
- **Derivaţi sulfonici:**
  - Camsilat de Trimetafan.

În prezent, utilizarea clinică este tot mai limitată.

108

Camsilat de trimetafan

- Indicaţii:
  - în crize acute de HTA, cu sau fără complicaţii (insuficienţă cardiacă acută, edem pulmonar acut);
  - pentru realizarea unei hipotensiuni controlate, în vederea reducerii sângerării în chirurgia oftalmologică şi neurochirurgie.
- Efecte adverse:
  - simpatoplegie (hipotensiune arterială ortostatică marcată, disfuncţie sexuală);
  - parasimpatoplegie (constipaţie, retenţie urinară, precipitarea crizei de glaucom, vedere „voalată", uscăciunea gurii);
  - uneori, reacţii alergice (este eliberator de histamină).

109

2.b. Blocante ale receptorilor nicotinici de la nivelul joncţiunii neuromusculare (miorelaxante cu acţiune sinaptică)
Clasificare

- **Curarizante nedepolarizante (de ordinul I; pahicurare):**
  - Derivaţi isochinolinici: D-Tubocurarina, Atracurium, Cisatracurium, Doxacurium, Mivacurium, Metocurine.
  - Derivaţi steroidieni: Pipecuronium, Pancuronium, Rocuronium, Vecuronium.
  - Alte structuri: Galamina.
- **Curarizante depolarizante (de ordinul II; leptocurare):**
  - Succinilcolina.

110

Curarizante nedepolarizante (pahicurare) - mecanism de acţiune, farmacocinetică, indicaţii, contraindicaţii

- Mecanism de acţiune: sunt antagonişti competitivi ai receptorilor Nm situaţi la poarta canalelor de Na^+/K^+ - acetilcolindependente → blochează canalele de Na^+/K^+ găsite în poziţie deschisă.
- Farmacocinetică: administrare i.v., nu traversează bariera hemato-encefalică (au grupări de tip onium), au acţiune de scurtă durată.
- Indicaţii:
  - ❖ pentru producerea miorelaxării în intervenţii chirurgicale;
  - ❖ laringoscopii, bronhoscopii; esofagoscopii;
  - ❖ manevre ortopedice;
  - ❖ profilaxia rupturilor musculare, a fracturilor etc, în terapia cu electroşoc a bolilor psihice.
- Contraindicaţii:
  - ❖ intervenţii chirurgicale la nivelul globilor oculari; glaucom;
  - ❖ miotonii.

111

Curarizante nedepolarizante (pahicurare) – particularităţi

- **D-Tubocurarina**
  - ❖ Surse: *Strychnos toxifera* → curara.
  - ❖ Efecte adverse:
    - Nu produce o bună relaxare a glotei.
    - Eliberează histamina → hipotensiune arterială şi bronhoconstricţie.
    - Hipotensiune arterială, prin efect ganglioplegic şi de blocare a medulosuprarenalei.
    - Scade coagulabilitatea sângelui.
    - Nu exercită acţiune pe receptorii M_2 cardiaci.
- **Atracurium**
  - ❖ Prezintă metabolizare de tip Hofman, în cea mai mare parte (se autometabolizează la temperatura corpului şi pH fiziologic).
  - ❖ Determină o eliberare redusă de histamină.

112

Curarizante nedepolarizante (pahicurare) – particularităţi

- **Cisatracurium şi Doxacurium**
  - ❖ Nu determină efecte pe receptorii N_n şi M_2 cardiaci.
  - ❖ Nu produc eliberare de histamină.
- **Mivacurium**
  - ❖ Nu influenţează receptorii N_n.
  - ❖ Nu determină efecte pe receptorii M_2 cardiaci.
  - ❖ Produce o eliberare redusă de histamină.
- **Metocurine**
  - ❖ Produce şi efecte ganglioplegice de intensitate redusă.
  - ❖ Determină o eliberare redusă de histamină.
  - ❖ Nu influenţează receptorii M_2 cardiaci.

113

Curarizante nedepolarizante (pahicurare) – particularităţi

- **Pancuronium**
  - ❖ Blochează moderat receptorii M_2 cardiaci.
- **Rocuronium**
  - ❖ Determină o blocare redusă a receptorilor M_2 cardiaci.
- **Derivaţii steroidieni**
  - ❖ Nu determină efecte de tip ganglioplegic şi nu eliberează histamină (sunt antagonişti cu selectivitate mai mare pe receptorii N_m).
- **Galamina**
  - ❖ Este şi antagonist alosteric pe receptorii M_2 cardiaci → tahicardie.
  - ❖ Nu produce efecte ganglioplegice şi nu eliberează histamina.
  - ❖ Nu produce o bună relaxare a glotei.

114

Curarizante nedepolarizante (leptocurare) - mecanism de acţiune, farmacocinetica, indicaţii, contraindicaţii

- **Succinilcolina**
  - ❖ Mecanisme de acţiune:
    - Agonist parţial al receptorilor N_m.
    - Deschide canalele de Na^+/K^+ şi apoi le blochează în poziţia deschis (membrana rămâne depolarizată) → determină:
      - relaxarea musculaturii striate;
      - hiperpotasemii (→ contraindicaţii: insuficienţă renală, arsuri, paralizii/plegii musculare, tulburări de ritm).
  - ❖ Farmacocinetică: se administrează i.v. (succinilcolina este degradată în câteva minute de colinesterazele plasmatice).
  - ❖ Avantaje (pentru inducerea curarizării):
    - instalare şi încetare rapidă a acţiunii;
    - asigură o foarte bună relaxare a glotei.
  - ❖ Dezavantaje:
    - lipsa antidotului în caz de supradozare;
    - dureri musculare la revenirea din curarizare.

115

III. Substanţe cu acţiune stimulatoare asupra SNV simpatic

1. Stimulante ale receptorilor α, β-adrenergici ± dopaminergici

2. Stimulante ale receptorilor α-adrenergici (vasoconstrictoare)

3. Stimulante ale receptorilor β-adrenergici

4. Alţi eliberatori de catecolamine

5. Simpaticomimetice speciale

6. Substituenţi ai carenţei de dopamină

7. Inhibitori ai monoaminoxidazei

8. Inhibitori selectivi ai recaptării de noradrenalină

9. Inhibitori ai recaptării de noradrenalină şi de serotonină plus alte mecanisme asociate de acţiune

Catecolaminele naturale – sinteză şi eliberare

- Sunt mediatori ai sistemului nervos vegetativ.
- Prezintă în structură o grupare *catecol* (moleculele lor sunt polarizate şi de aceea traversează foarte greu barierele fiziologice):
  - Adrenalina (Adr) (produsă de medulosuprarenală şi de alte organe cromafine) → acţionează pe receptorii α_1, α_2, β_1, β_2 şi β_3-adrenergici.
  - Noradrenalina (NA) (eliberată de neuronul postganglionar al simpaticului periferic, de neuroni cerebrali şi de medulosuprarenală) → acţionează pe receptorii α_1, α_2, β_1 şi mai slab pe receptorii β_2.
  - Dopamina (mediator chimic al mai multor sisteme neuronale centrale şi, posibil, a unor fibre vegetative periferice) → acţionează pe receptorii D (D_1 – D_5) şi α, β-adrenergici: $D_1=D_2=D_3=D_4=D_5 >> \beta >> \alpha$.
- Sinteza porneşte de la fenilalanină sau tirozină: Fenilalanină → Tirozină → L-Dihidroxifenilalanină → Dopamină → NA → Adr.

117

Catecolaminele – sinteză şi eliberare (continuare)

- Sinteza se opreşte, în funcţie de necesităţile fiziologice, la una dintre cele trei etape de formare (în neuronii producători de dopamină sau noradrenalină, sinteza se opreşte la etapa respectivă).
- După eliberare în fanta sinaptică şi acţiune pe receptori, NA are următoarele posibilităţi:
  - difuzarea în circulaţia generală, unde va fi degradată de monoaminoxidaza (MAO) şi catecol O-metiltransferaza (COMT);
  - inactivare de către COMT în spaţiul sinaptic;
  - recaptare în butonul neuronului presinaptic (prin intermediul unei pompe Na^+/K^+-ATP-dependentă) de unde:
    - NA pătrunde în veziculele cu mediator pentru a fi eliberată ulterior;
    - NA este inactivată de MAO din mitocondriile neuronale.
- Terminarea acţiunii NA se realizează, în principal, prin recaptarea acesteia.

118

Receptorii componentei simpatice a SNV

α	α_1 (post-sinaptic)	α_{1A}	Neocortex, hipocamp, cord, rinichi, musculatura netedă (cu densitate crescută la nivelul arterei caudale, vaselor deferente, muşchiului dilatator pupilar, muşchilor pilomotori, musculaturii netede a sfincterelor, musculaturii netede a prostatei), limfocite, macrofage	Creşte IP_3, DAG (creşte concentraţia intracelulară de Ca^{2+})
		α_{1B}	Ficat, splină + idem α_{1A}	Idem α_{1A}
		α_{1D}	Idem α_{1A}	Idem α_{1A}
		α_{1L}	Idem α_{1A}	Idem α_{1A}
	α_2 (pre şi post-sinaptic)	α_{2A}	Plachete, cortex, musculatura netedă vasculară, adipocite, celule juxtaglomerulare renale, terminaţii nervoase presinaptice adrenergice şi colinegice, postsinaptic în SNC	Scade AMPc Activează canalele de K^+ Blochează canalele de Ca^{2+}
		α_{2B}	cortex, musculatura netedă vasculară, adipocite, celule juxtaglomerulare renale, terminaţii nervoase presinaptice adrenergice şi colinegice, postsinaptic în SNC	Scade AMPc Blochează canalele de Ca^{2+}
		α_{2C}	Idem α_{2B}	Scade AMPc

119

Receptorii componentei simpatice a SNV

β	β_1 (pre- şi post-sinaptic)	Presinaptic: terminaţii nervoase presinaptice adrenergice şi colinergice, celule juxtaglomerulare renale Postsinaptic: cord, creier, adipocite, limfocite T, macrofage	Creşte AMPc
	β_2 (postsinaptic)	Celule musculare netede, ficat, cord, muşchi scheletic, limfocite, mastocite	Creşte AMPc
	β_3 (postsinaptic)	Adipocite	Creşte AMPc
D	D_1 (postsinaptic)	La nivelul celulelor efectoare, în special musculatura netedă a patului vascular renal, creier, limfocite T	Creşte AMPc
	D_2 (pre- şi post-sinaptic)	Celule efectoare, în special musculatura netedă a patului vascular renal, terminaţii presinaptice	Scade AMPc Activează canalele de K^+ Activează canalele de Ca^{2+}
	D_3 (postsinaptic)	Creier	Scade AMPc
	D_4 (postsinaptic)	Creier, aparat cardio-vascular	Scade AMPc
	D_5 (postsinaptic)	Idem D_1	Creşte AMPc

120

Efecte farmacodinamice ale catecolaminelor
A. Efecte la nivelul diferitelor organe şi sisteme

- Globi oculari:
  - prin intermediul receptorilor α_1 → midriază şi favorizarea drenării umorii apoase;
  - prin intermediul receptorilor β_2 şi D_2 → relaxarea muşchiului ciliar.
- Cord:
  - prin intermediul receptorilor α_1 → efect inotrop pozitiv;
  - prin intermediul receptorilor β_1 → efect inotrop pozitiv, creşte conducerea prin nodulul sino-atrial şi conducerea atrio-ventriculară, conducerea prin fasciculul Hiss şi reţeaua Purkinje (efect dromotrop pozitiv); favorizează automatismul ectopic; creşte consumul de oxigen al miocardului, astfel încât, eficienţa cordului este diminuată sub acţiunea catecolaminelor.
- Vase sanguine:
  - Adrenalina scade permeabilitatea capilară şi postcapilară.

121

Efecte farmacodinamice ale catecolaminelor
A. Efecte la nivelul diferitelor organe şi sisteme (continuare)

- Vase sanguine:
  - Adrenalina:
    - Doze mici (0,1 µg/kgc) → vasodilatație și scăderea presiunii arteriale (receptorii β_2 vasculari sunt cei mai sensibili la acțiunea catecolaminelor).
    - Doze medii → crește TA sistolică și diastolică (prin acțiune și pe receptorii α_1 vasculari), scade rezistența periferică globală, crește frecvența cardiacă și debitul cardiac.
    - Doze mari (10 µg/kgc) → crește TA (prin acțiune și pe receptorii α_1 vasculari) și, prin ripostă vagală, se produce bradicardie.
  - NA (la toate dozele) → crește TA, crește rezistența periferică și, prin ripostă vagală, se produce bradicardie.
  - Dopamina → vasodilatație în teritoriul renal, mezenteric; scade rezistența periferică; efect inotrop pozitiv puternic; crește debitul cardiac, dar TA și frecvența cordului nu se modifică.

122

Efecte farmacodinamice ale catecolaminelor
A. Efecte la nivelul diferitelor organe şi sisteme (continuare)

- Vase sanguine:
  - La nivelul coronarelor, există o densitate crescută de receptori α_1, β_1, β_2, D_1 și D_2 (predomină ultimele trei categorii) → efect coronarodilatator.
  - Vasele viscerelor (excepție: vasele ficatului și plămânului) → vasodilatație medie.
- Musculatura netedă gastro-intestinală:
  - prin acțiunea asupra receptorilor α_2 și β_2 → relaxarea musculaturii netede a tubului digestiv;
  - prin acțiune asupra receptorilor α_1 → contracția sfincterelor tractului gastro-intestinal;
  - prin intermediul receptorilor α → inhibarea plexurilor mezenterice; componenta simpatică a SNV nu influențează secreția gastro-intestinală.

123

Efecte farmacodinamice ale catecolaminelor
A. Efecte la nivelul diferitelor organe şi sisteme (continuare)

- Musculatura netedă a tractului genito-urinar:
  - prin acțiune pe receptorii β_2 → relaxarea peretelui vezicii urinare, a musculaturii uterine în timpul sarcinii
  - prin acțiune pe receptorii α_1 → contracția sfincterului vezical, musculaturii uterine;
  - prin acțiune pe receptorii α_1 → stimulată ejacularea.
- Musculatura netedă bronșică:
  - prin acțiunea asupra receptorilor β_2 → bronhodilatație medie.
- Mușchi pilomotori: prin receptorii α_1 → erecția firelor de păr, transpirație palmară.
- Trombocite → stimularea agregării plachetare (prin receptorii α_{2A}).
- SNC → creșterea atenției, nervozitate, tremor, anxietate, insomnie, anorexie.

124

Efecte farmacodinamice ale catecolaminelor
B. Efecte metabolice. Efecte asupra glandelor exocrine şi endocrine

- În condiţii fiziologice, catecolaminele produc:
  - hiperglicemie prin:
    - stimularea receptorilor β_2 → conduce la stimularea glicogenolizei şi inhibarea sintezei glicogenului;
    - stimularea receptorilor α_{1B} sau β_2 → conduce la stimularea gluconeogenezei şi reducerea prelevării glucozei în periferie;
  - stimularea receptorilor α_2 → inhibarea secreţiei de insulină din celulele de tip β ale insulelor Langerhans.
  - hiperlactacidemie;
  - hiperkaliemie.

125

Efecte farmacodinamice ale catecolaminelor
B. Efecte metabolice. Efecte asupra glandelor exocrine şi endocrine (continuare)

- În concentraţii mari catecolaminele produc:
  - acidoză metabolică (activarea receptorilor β_2 induce captarea K^+ în celule, ceea ce determină scăderea K^+ extracelular → conduce la o scădere a concentraţiei K^+ plasmatic în timpul stresului sau la o protecţie împotriva unei creşteri în exces a K^+ plasmatic în timpul unui efort fizic);
  - hiperlipemie, mediată prin receptorii β_1 şi β_3, a căror stimulare produce lipoliză (spre deosebire de receptorii α_2 care inhibă lipoliza).

126

Efecte farmacodinamice ale catecolaminelor
B. Efecte metabolice. Efecte asupra glandelor exocrine şi endocrine (continuare)

- La nivelul rinichiului:
  - Prin receptorii β_1 presinaptici → stimularea sintezei şi eliberării de renină;
  - Prin receptorii α_2 presinaptici → inhibarea eliberării de renină.
- Metabolism bazal:
  - Creşterea metabolismului bazal (efectul calorigen).
  - Noradrenalina joacă un rol important în apărarea faţă de frig a organismului uman.
  - În condiţii fiziologice, catecolaminele cresc consumul de oxigen.
- Glande exocrine: prin receptorii α_2 presinaptici → inhibarea secreţiei salivare de apă şi K^+ şi a secreţiei exocrine pancreatice.
- Glande endocrine: prin stimularea receptorilor β_1 → creşterea sintezei de melatonină de către glanda pineală.
- Stimularea simpatică determină eliberarea de prostaglandine.

127

Reglarea pre şi postsinaptică

- **Reglarea presinaptică:**
  - Presinaptic se găsesc autoreceptori (sau autoceptori): receptorii α_2, β_1 şi D_2 presinaptici, care reglează eliberarea unuia dintre neurotransmiţători:
    - Prin stimularea receptorilor α_2 presinaptici → inhibarea eliberării NA din terminaţia nervoasă, deci, la periferie, este inhibată activitatea simpaticului.
    - Prin stimularea receptorilor β_1 presinaptici → eliberarea de NA.
    - Prin stimularea receptorilor D_2 presinaptici → inhibarea eliberării de NA, Dopamină.
  - Terminaţiile nervilor adrenergici pot regla alţi receptori (heteroreceptori), cum ar fi receptorii pentru Acetilcolină (receptori M_1), receptorii pentru prostaglandine şi receptorii pentru polipeptide.

128

Reglarea pre şi postsinaptică

- **Reglarea postsinaptică:**
  - desensibilizarea adrenoceptorilor (toleranţa sau reacţia refractară sau tahifilaxia) → după expunerea la catecolamine şi medicamente simpaticomimetice;
  - sechestrarea receptorilor în membrana celulară;
  - scăderea sintezei receptorilor (reglare descendentă sau reglare joasă sau „down-regulation");
  - inactivarea receptorului prin fosforilare;
  - modularea fiecărui proces primar, la nivelul complexului neurotransmiţător–receptor, prin procese simultane, realizate prin intermediul unora sau altora dintre mediatorii chimici, care acţionează pe diferiţi receptori.

129

Substanţe cu acţiune stimulatoare asupra SNV simpatic
Clasificare

- **1. Stimulante ale receptorilor α, β-adrenergici ± dopaminergici**
  - **1.1. Cu acţiune directă (agoniste pe receptori):** Adrenalina (Epinefrina); Noradrenalina (Norepinefrina); Dopamina; Ibopamina.
  - **1.2. Cu acţiune indirectă (de eliberare a noradrenalinei) şi directă (agonist pe receptorii α):** Efedrina.
- **2. Stimulante ale receptorilor α-adrenergici (vasoconstrictoare)**
  - **2.1. Cu administrare sistemică:** Fenilefrina; Etilefrina; Metoxamina; Midodrine; Metaraminol.
  - **2.2. Cu administrare locală (topică):** Nafazolina; Tetrizolina; Oximetazolina; Xylometazolina.

130

Substanţe cu acţiune stimulatoare asupra SNV simpatic
Clasificare (continuare)

- **3. Stimulante ale receptorilor β-adrenergici**
  - **3.1. Stimulante semiselective β_1 şi β_2-adrenergice** (stimulante β-adrenergice de generaţia a II-a):
    - Cu acţiune semiselectivă şi de scurtă durată: Isoprenalina (Isoproterenol), Orciprenalina, Etilnorepinefrina.
    - Cu acţiune predominantă pe receptorii β vasculari: Bufenina, Bamethan.
  - **3.2. Stimulante selective β_1:** Dobutamina, Prenalterol.
  - **3.3. Stimulante selective β_2** (de generaţia a III-a):
    - Indicate în astmul bronşic:
      - Durată medie de acţiune şi efect rapid: Salbutamol, Terbutalina, Fenoterol, Clenbuterol, Pirbuterol, Procaterol;
      - Durată lungă de acţiune şi efect tardiv: Salmeterol, Formoterol;
      - Durată superlungă de acţiune: Bambuterol.
    - Indicate în travaliul prematur: Salbutamol, Isoetharina, Isoxuprina, Ritodrine.

131

Substanţe cu acţiune stimulatoare asupra SNV simpatic
Clasificare (continuare)

- **4. Alţi eliberatori de catecolamine (alţii decât Efedrina, Fenilefrina şi Nafazolina)**
  - **4.1. Amfetamina şi derivaţii săi:** Amfetamina, Hidroxiamfetamina, Metamfetamina, Fenmetrazina, Pemolin, Fenilpropanolamina, Metilfenidat, Metilen-dioxi-metamfetamina (MDMA).
  - **4.2. Alte structuri:** Amantadina.
- **5. Simpaticomimetice speciale:** Cocaina, Tiramina
- **6. Substituenţi ai carenţei de dopamină:**
  - L-Dopa (Levo-Dopa) - precursor al dopaminei, poate fi asociată sau nu cu:
    - inhibitori ai dopa-decarboxilazei: Benserazida, Carbidopa;
    - inhibitori ai monoaminoxidazei de tip B: Selegiline, Rasagiline, Lazabemide, Mofegiline;
    - inhibitori ai catecol-o-metil-transferazei: Tolcapone, Nitecapone, Entacapone.

132

Substanţe cu acţiune stimulatoare asupra SNV simpatic
Clasificare (continuare)

- Agonişti ai receptorilor dopaminergici :
  - Ergopeptine: Bromocriptina, Lisuride, Pergolide, Cabergoline;
  - Derivaţi neergopeptinici: Piribedil, Ropinirole, Apomorfina, Pramipexole, Talipexole.
- Administrare de precursori ai NA: DL-Threo-3,4-dihidroxi-fenilserina (DOPS).
- Grefe de ţesut cromafin în nucleul caudat.

- **7. Inhibitori ai monoaminoxidazei:**
  - Neselectivi: - Hidrazide: Fenelzina, Isocarboxazid;
    - Nehidrazide: Tranylcypromine, Dextroamfetamina.
  - Selectivi de tip IMAO-A: Moclobemide, Brofaromine, Toloxatone.
- **8. Inhibitori selectivi ai recaptării de NA**: Reboxetine.

133

Substanţe cu acţiune stimulatoare asupra SNV simpatic Clasificare (continuare)

- **9. Inhibitori ai recaptării de NA şi de serotonină plus alte mecanisme asociate de acţiune:**
  - Antidepresive triciclice (de generaţia I):
    - Imipramina, Desipramina, Clomipramina, Trimipramină;
    - Amitriptilina, Nortriptilina, Butriptilina;
    - Doxepin, Protriptilin.
  - Antidepresive heterociclice (de generaţia a II-a şi a III-a)
    - Cu acţiune neselectivă pe neurotransmiţătorii aminici:
      - Cu efecte anticolinergice: Maprotilin, Nomifensine, Amoxapine;
      - Fără efecte anticolinergice: Venlafaxine, Bupropion.

134

1. Stimulante ale receptorilor α, β-adrenergici ± dopaminergici Clasificare

- **1.1. Cu acţiune directă (agoniste pe receptori):**
  - Adrenalina (Epinefrina);
  - Noradrenalina (Norepinefrina);
  - Dopamina;
  - Ibopamina.
- **1.2. Cu acţiune indirectă (de eliberare a noradrenalinei) şi directă (agonist pe receptorii alfa):**
  - Efedrina.

135

Adrenalina

- Mecanism de acţiune:
  - agonist al receptorilor $\alpha_1 \approx \alpha_2$-adrenergici, $\beta_1 \approx \beta_2 \approx \beta_3$-adrenergici.
- Indicaţii:
  - alergii de tip I severe (de exemplu, şoc anafilactic) – i.v.;
  - resuscitare în stop cardiorespirator (i.v.);
  - glaucom (topic);
  - sângerări difuze de la suprafaţa pielii sau mucoaselor (topic);
  - asociere cu anestezicele locale (datorită efectului vasoconstrictor le creşte durata de acţiune);
  - astm bronşic criză (însoţit de edem al mucoasei) - inhalator.

136

Etapele dezvoltării farmacologiei

- Tăbliţa de argilă scrisă (2100 î.e.n.), în Mesopotamia → Sumerienii preparau unguente cu uleiuri vegetale, decocturi, foloseau şi droguri animale şi minerale.
- Egiptul antic:
  - Se utilizau numeroase forme medicamentoase (macerat, decoct, colir, cataplasmă, unguent, pilulă, supozitor). Utilizau opiul, uleiul de ricin.
  - In papirusul Smith (1700 î.e.n.) şi papirusul Ebers (1550 î.e.n.) - tratament cu ficat în anemie sau hemeralopie.
  - Acum 3500 de ani, faraonul Thotmes al III-lea → expediţie în afara Egiptului, pentru găsirea de noi plante medicinale.
  - După 12 secole → finanţarea cercetărilor lui Aristotel de către fostul său discipol, Alexandru cel Mare.
  - Existau medici plătiţi de stat.

7

Etapele dezvoltării farmacologiei

- Grecii:
  - Hippocrates (460-377 î.e.n.) a pus bazele medicinii ştiinţifice.
  - Perioada helenistică: Sérapion înfiinţează (anul 260 î.e.n.) o şcoală denumită „Empirica", bazată pe observaţia fenomenelor.
- Claudius Galen (131-201 î.e.n., Roma).
  - autor a 30 de cărţi despre medicamente → efectele plantelor medicinale se datorează unor substanţe active conţinute în ele, a extins folosirea extractelor pe baza unei fundamentări teoretice.
- După 16 secole, chimia avea să reuşească extragerea alcaloizilor în stare pură.
- Orientul mijlociu intrat sub stăpânire arabă → începe să se dezvolte chimia şi câştigă teren ideea folosirii substanţelor pure, începe folosirea metalelor grele ca medicamente.

8

Etapele dezvoltării farmacologiei

- 1240 → separarea profesiei de medic de cea de farmacist (a fost decisă de împăratul Sfântului Imperiu Roman de Naţiune Germană, prin emiterea Edictului de la Salermo), separare care devine semnificativă în vestul european abia în sec al XVII-lea.
- Paracelsus (1493-1541) → utilizarea chimiei în medicină, combaterea administrării simultane a unui mare număr de medicamente. *Nu aurul, ci medicina este scopul chimistului!*
- 1546, Nürenberg → prima farmacopee.
- **Secolul al XVII-lea şi cele două secole următoare**:
  - mişcare tot mai puternică de evaluare critică a valorii cunoştinţelor medicale şi a eficacităţii medicamentelor;
  - secolul al XVII-lea, când 90 la sută dintre internaţii în spitale mureau, Thomas Willis, la Oxford → *„sistemele curative ignorează modul în care oamenii ar fi capabili de a le supravieţui"*.

9

Adrenalina

- Efecte adverse la administrare i.v., în stările cu şoc prelungit:
  - anxietate, paloare, palpitaţii;
  - creşterea tensiunii arteriale (cu complicaţii de tip edem pulmonar, accident vascular cerebral, infarct miocardic, aritmii până la fibrilaţie ventriculară).
- Contraindicaţii:
  - angină pectorală, tahiaritmii, HTA;
  - persoane cu risc crescut de accident vascular cerebral;
  - hipertiroidii;
  - nu se asociază Adrenalina cu:
    - preparate cu calciu,
    - anestezicele locale – în cazul anesteziei locale la nivelul extremităţilor.

137

Noradrenalina

- Mecanism de acţiune:
  - agonist al receptorilor $\alpha_1 \approx \alpha_2$-adrenergici, $\beta_1 >> \beta_2$-adrenergici.
- Indicaţii:
  - sângerări difuze de la suprafaţa pielii sau mucoaselor;
  - asociere cu anestezicele locale (datorită efectului vasoconstrictor le creşte durata de acţiune).
- Efectele adverse şi contraindicaţiile sunt mai reduse comparativ cu ale Adrenalinei.

138

Dopamina

- Mecanisme de acţiune:
  - Agonist al receptorilor dopaminergici (stimulează aceşti receptori şi la doze mici):
    - Activează receptorii D_1 în diferite paturi vasculare → vasodilataţie;
    - Activarea receptorilor presinaptici D_2 → suprimă eliberarea de Noradrenalină, Dopamină;
  - Agonist al receptorilor β (stimulează aceşti receptori la doze medii);
  - Agonist al receptorilor α (stimulează aceşti receptori la doze mari).
- Indicaţii: şoc cardiogen (este singura catecolamină folosită pentru această indicaţie).
- Efecte adverse: greaţă, vărsături, dureri anginoase.

139

Dopamina

- Contraindicaţii:
  - hipo- / hipertensiune arterială, tulburări de ritm, tulburări de conducere, angină pectorală;
  - scleroze cerebrale;
  - glaucom;
  - migrenă;
  - manii; schizofrenii.

140

Efedrina

- Mecanisme de acţiune:
  - în primul rând, eliberează noradrenalina din depozitele celulare;
  - în plus, este agonist al receptorilor α_1, α_2, β_1, β_2 adrenergici.
- Efecte farmacodinamice:
  - efect inotrop pozitiv, creşte conducerea sino-atrială şi atrio-ventriculară;
  - vasoconstricţie: creşte presiunea arterială sistolică şi diastolică;
  - scade permeabilitatea capilară şi postcapilară (care sunt crescute sub acţiunea diverşilor factori patologici).
  - bronhodilataţie;
  - la nivelul SNC, determină efecte de tip amfetaminic: efecte psihoanaleptice (trezire corticală, creşterea puterii de concentrare a atenţiei, memorizare, învăţare) şi efecte anorexigene;

141

Efedrina

- Indicaţii (este alternativă la alte terapii):
  - bloc atrio-ventricular (ca alternativă, p.o.);
  - hipotensiune arterială uşoară (ca alternativă, p.o.);
  - astm bronşic criză (în iniţierea terapiei, inhalator);
  - reduce edemul mucoasei nazale (rinite) sau conjunctivale (conjunctivite), cu/fără componentă alergică.
- Efecte adverse:
  - tahiaritmii (până la fibrilaţie ventriculară);
  - creşteri excesive ale valorilor TA;
  - tahifilaxie (după administrări repetate, datorită epuizării depozitelor neuronale de NA);
  - anorexie; dependenţă psihică.

142

Efedrina

- Contraindicaţii:
  - HTA, tahiaritmii, angină pectorală;
  - psihoze endogene (în special manii, schizofrenii).
- Obs: Cocaina reduce efectele Efedrinei (Cocaina împiedică recaptarea Noradrenalinei de către terminaţia simpatică, deci va împiedica şi pătrunderea Efedrinei în terminaţia sinaptică).

143

2. Stimulante ale receptorilor α-adrenergici (vasoconstrictoare)

Clasificare

- **2.1. Cu administrare sistemică:**
  - agonist al receptorilor α_1 şi α_2 adrenergici: Etilefrina;
  - agonist al receptorilor α_1 >>>> α_2 adrenergici şi eliberator de noradrenalina din depozitele celulare: Fenilefrina;
  - agonişti α_1 selectivi: Metoxamina; Midodrine; Metaraminol.
- **2.2. Cu administrare locală (topică):**
  - Nafazolina;
  - Tetrizolina;
  - Oximetazolina;
  - Xylometazolina.

144

2.1. Stimulante ale receptorilor α-adrenergici, cu administrare sistemică

- **Etilefrina**
  - Mecanism de acţiune: agonist al receptorilor α_1 şi α_2 adrenergici.
  - Efecte farmacodinamice: creşte presiunea arterială sistolică şi diastolică;
  - Indicaţii: hipotensiune arterială (tratament de fond).
- **Fenilefrina**
  - Mecanisme de acţiune: în primul rând, este agonist al receptorilor α_1 >>>> α_2 adrenergici; în plus, eliberează noradrenalina din depozitele celulare.
  - Efecte farmacodinamice:
    - creşte presiunea arterială sistolică şi diastolică;
    - prin reflex compensator (riposta vagală), după creşterea tensiunii arteriale, se produce o perioadă scurtă de bradicardie;
    - midriază de scurtă durată (câteva minute);
    - reduce edemul mucoasei nazale sau conjunctivale .

145

Alte stimulante ale receptorilor α-adrenergici, cu administrare sistemică (continuare)

- **Fenilefrina** (continuare)
  - Indicaţii:
    - rinite sau conjunctivite nespecifice sau alergice (topic sau p.o.);
    - producerea midriazei de diagnostic (topic);
    - hipotensiune arterială (p.o.);
    - tahicardii paroxistice supraventriculare (i.v., ca alternativă);
    - se asociază ca vasoconstrictor la anestezicele locale;
    - diagnosticul sindromului Claude-Bernard-Horner cu leziuni pre- şi postganglionare.
  - Efecte adverse: tahifilaxie, creşterea tensiunii arteriale, tahicardie.
  - Contraindicaţii: HTA, tahiaritmii, angină pectorală, hipertiroidii.

146

Alte stimulante ale receptorilor α-adrenergici, cu administrare sistemică (continuare)

- **Midodrine**
  - Mecanism de acţiune: agonist α_1 selectiv.
  - Indicaţii: hipotensiune arterială ortostatică (tratament de fond), inclusiv cea produsă de administrarea de L-Dopa.
- **Metoxamina**
  - Mecanism de acţiune: agonist α_1 selectiv.
  - Efecte farmacodinamice:
    - creştere de lungă durată a presiunii arteriale sistolice şi diastolice;
    - bradicardie (prin reflex compensator vagal).
  - Indicaţii: hipotensiune arterială (ca alternativă).

147

Alte stimulante ale receptorilor α-adrenergici, cu administrare sistemică (continuare)

- **Metaraminol**
  - Mecanism de acţiune: agonist α_1 selectiv.
  - Efecte farmacodinamice:
    - puternic efect de creştere a presiunii sistolice şi diastolice;
    - bradicardie reflexă;
    - creşte tonusul venos, dar scade fluxul sanguin renal şi cerebral.
    - Determină, la om, vasoconstricţia vaselor pulmonare.
  - Indicaţii: hipotensiune arterială (ca alternativă).

148

2.2. Stimulante ale receptorilor α-adrenergici, cu administrare locală: Nafazolina

- Mecanisme de acţiune:
  - ❖agonist al receptorilor α_1 şi α_2 adrenergici;
  - ❖într-o proporţie redusă, eliberează noradrenalina din depozitele celulare.
- Efecte farmacodinamice: reducerea edemului mucoasei nazale sau conjunctivale.
- Indicaţii: rinite sau conjunctivite nespecifice sau alergice.
- Efecte adverse:
  - ❖tahifilaxie;
  - ❖atrofia mucoasei nazale, până la rinită atrofică;
  - ❖la copii sub 3 ani → hipotensiune arterială, colaps, tulburări respiratorii, şoc, comă;
  - ❖la adulţi, dozele crescute → creşteri ale tensiunii arteriale şi creşterea conductivităţii în ţesutul excitoconductor (până la fibrilaţie ventriculară).

149

Alte stimulante ale receptorilor α-adrenergici, cu administrare locală (topică)

- **Tetrizolina**
  - ❖Mecanism de acţiune: agonist al receptorilor α_1 şi α_2 adrenergici;
  - ❖Indicaţii: rinite nespecifice sau alergice.
- **Oximetazolina**
  - ❖Mecanism de acţiune: agonist al receptorilor α_1 şi α_2 adrenergici;
  - ❖Indicaţii: rinite nespecifice sau alergice.
  - ❖Efecte adverse:
    - rinite atrofice (cu o frecvenţă mai mică);
    - hipotensiune arterială (la nivelul SNC → produce efecte Clonidin-like).
- **Xylometazolina**
  - ❖Mecanism de acţiune: agonist al receptorilor α_1 şi α_2 adrenergici;
  - ❖Indicaţii: rinite nespecifice sau alergice.

150

3. Stimulante ale receptorilor β-adrenergici Clasificare

- **3.1. Stimulante semiselective β_1 şi β_2-adrenergice** (stimulante β-adrenergice de generaţia a II-a):
  - ❖Cu acţiune semiselectivă şi de scurtă durată (1-4 ore): Isoprenalina (Isoproterenol), Orciprenalina, Etilnorepinefrina.
  - ❖Cu acţiune predominantă pe receptorii β vasculari: Bufenina, Bamethan.
- **3.2. Stimulante selective β_1:** Dobutamina, Prenalterol.
- **3.3. Stimulante selective β_2** (de generaţia a III-a):
  - ❖Indicate în astmul bronşic:
    - durată medie de acţiune (6 ore) şi efect rapid (după 1-2 minute): Salbutamol, Terbutalina, Fenoterol, Clenbuterol, Pirbuterol, Procaterol;
    - durată lungă de acţiune (12 ore) şi efect tardiv (după 10-12 minute): Salmeterol, Formoterol;
    - durată superlungă de acţiune (24 ore): Bambuterol.
  - ❖Indicate în travaliul prematur: Salbutamol, Isoetharina, Isoxuprina, Ritodrine.

151

Contraindicaţii ale stimulantelor receptorilor β-adrenergici

- glaucom (pentru β_2 stimulante);
- migrene şi alte cefalei pulsatile (pentru β_2 stimulante);
- angină pectorală;
- aritmii, tahicardii paroxistice supraventriculare;
- HTA;
- hipertiroidii;
- psihoze endogene.

152

3.1. Stimulante semiselective ale receptorilor β_1 şi β_2-adrenergici

Isoprenalina (Isoproterenol)

- Mecanism de acţiune: agonist extrem de puternic al receptorilor β_1 şi β_2, efect foarte slab pe receptorii α.
- Efecte farmacodinamice: - cronotrop şi inotrop pozitiv;
  - puternic bronhodilatator.
- Indicaţii:
  - resuscitarea stopului cardiorespirator din IMA cu asistolă sau BAV total (i.v.),
  - astm bronşic (doar iniţial, ca alternativă, sub formă de aerosoli, apoi se continuă cu β_2-stimulante).
- Efecte adverse:
  - greaţă, vărsături, cefalee;
  - palpitaţii (prin tulburări de ritm, până la fibrilaţie ventriculară), dureri anginoase.
- Dezavantaje: durata de acţiune scurtă şi stimularea puternică a receptorilor β_1 cardiaci.

153

Alte stimulante semiselective ale receptorilor β_1 şi β_2-adrenergici

- **Orciprenalina**
  - Mecanism de acţiune: agonist al receptorilor β_1 şi β_2 (efecte mai intense pe receptorii β_2 decât pe receptorii β_1: $\beta_2 >> \beta_1$).
  - Efecte farmacodinamice: puternic bronhodilatator, slab cronotrop şi inotrop pozitive.
  - Este mai greu supus acţiunii enzimelor ce metabolizează catecolaminele.
  - Indicaţie: astm bronşic (rar folosit în prezent).
- **Bufenina** şi **Bamethan**
  - Mecanism de acţiune: agonist al receptorilor β_1 şi β_2 ($\beta_2 >> \beta_1$).
  - Efecte farmacodinamice: puternic bronhodilatator şi vasodilatator.
  - Indicaţii: claudicaţie intermitentă, sindrom Raynaud (rar folosit în prezent).

154

3.2. Stimulante selective ale receptorilor β_1-adrenergici

- **Dobutamina**
  - Mecanism de acţiune: agonist al receptorilor β_1, iar la doze mari este şi agonist al receptorilor α_1 vasculari.
  - Efecte farmacodinamice:
    - efect inotrop pozitiv accentuat, fără a influenţa semnificativ frecvenţa cardiacă şi TA;
    - prezintă fenomen de down-reglare (formă de tahifilaxie);
    - poate induce aritmii, dureri anginoase;
    - reduce edemul mucoaselor.
  - Indicaţii: şoc cardiogen; insuficienţa cardiacă congestivă.
  - Efecte adverse: tahicardie şi creşterea consumului de oxigen miocardic.
- **Prenalterol**
  - Mecanism de acţiune: agonist parţial al receptorilor β_1.
  - Indicaţie: unele forme clinice de insuficienţă cardiacă (în terapie asociată).

155

Stimulante selective ale receptorilor β_2-adrenergici

- Efecte farmacodinamice:
  - efect bronhodilatator;
  - efect imunosupresor;
  - efect antiinflamator;
  - la concentraţii scăzute, activează canalele de K^+, Ca^{2+}-dependente din celulele musculare netede ale căilor respiratorii şi de la nivelul limfocitelor;
  - fenomen de stabilizare membranară (inhibă degranularea mastocitelor);
  - stimulează mecanismul de autoepurare bronşică mucociliară.
- Efecte adverse:
  - tremor, mai ales, la nivelul mâinilor;
  - anxietate, nervozitate, agitaţie, cefalee;
  - palpitaţii, dureri anginoase;
  - hiperpotasiemie (după doze mari).

156

4. Alţi eliberatori de catecolamine (alţii decât Efedrina, Fenilefrina şi Nafazolina) - clasificare

- **4.1. Amfetamina şi derivaţii săi:**
  - Amfetamina,
  - Hidroxiamfetamina,
  - Metamfetamina,
  - Fenmetrazina,
  - Pemolin,
  - Fenilpropanolamina,
  - Metilfenidat,
  - Metilen-dioxi-metamfetamina (MDMA) = Ecstasy.
- **4.2. Alte structuri:** Amantadina.

157

Alţi eliberatori de catecolamine – efecte farmacodinamice

- La nivelul SNC:
  - Eliberează NA şi dopamină → efecte psihoanaleptice şi anorexigene. Determină dependenţă psihică puternică, având potenţial adictiv. După câteva săptămâni de consum, apare psihoza amfetaminică, cu delir organizat.
  - Stimulează direct sistemul reticulat activator ascendent.
  - Inhibă MAO.
  - Inhibă recaptarea de catecolamine.
- În periferie:
  - Determină creşterea tensiunii arteriale.
  - Efecte inotrop pozitiv, cronotrop pozitiv, dromotrop pozitiv.

158

Alţi eliberatori de catecolamine – efecte adverse, contraindicaţii

- Efecte adverse:
  - greaţă, vărsături, constipaţie sau diaree;
  - HTA, tahiaritmii, cefalee, dureri anginoase;
  - declanşarea episoadelor acute în psihozele endogene;
  - dependenţă psihică, cu potenţial adictiv;
  - tulburări ale gândirii coerente (psihoză amfetaminică cu delir organizat).
- Contraindicaţii:
  - psihoze (schizofrenii, psihoze bipolare), labilitate psihică;
  - sindrom Tourette;
  - HTA, tahiaritmii;
  - leziuni ateromatoase coronariene sau cerebrale severe;
  - glaucom.

159

4.1. Alţi eliberatori de catecolamine Amfetamina şi derivaţii săi

- **Amfetamina**
  - Indicaţii:
    - narcolepsie;
    - sindrom hiperkinetic, cu deficit în menţinerea atenţiei la copil;
    - enurezis;
    - adjuvant în boala Parkinson;
    - adjuvant în crizele de epilepsie petit mal;
    - stimularea performanţelor psihomotorii.
- **Metamfetamina**
  - Acţiuni foarte asemănătoare cu ale Amfetaminei, dar prezintă o intensitate mai mare a acţiunilor la nivel central şi periferic.
- **Fenmetrazina**
  - Efecte asemănătoare cu ale Amfetaminei, determină drogodependenţă.
  - Este indicată ca anorexigen.

160

Alţi eliberatori de catecolamine
Amfetamina şi derivaţii săi (continuare)

- **Metilfenidat** şi **Pemolin**
  - Efecte farmacologice majore şi potenţial de determinare a drogodependenţei similare cu cele ale Amfetaminei.
- **Fenilpropanolamina**
  - Este o variantă amfetaminică cu efecte slabe asupra comportamentului psihic.
  - Administrarea sa determină HTA severă şi risc de leziune miocardică.
- **Hidroxiamfetamina**
  - Pătrunde mai slab în SNC, dar efectele sale periferice sunt datorate proprietăţii de eliberare a catecolaminelor.
  - Indicaţii: sindrom Horner cu leziune preganglionară (ca alternativă).
- **Metilen-dioxi-metamfetamina** (MDMA sau „Ecstasy")
  - Efecte farmacodinamice: euforie, halucinaţii, comportament stereotipic.

161

4.2. Alţi eliberatori de catecolamine
Amantadina

- Mecanisme de acţiune:
  - agonist neselectiv al receptorilor dopaminergici;
  - eliberator de dopamină la nivelul SNC şi de inhibare a recaptării dopaminei, cu efecte directe dopaminergice postsinaptice;
  - antagonist al receptorilor NMDA.
  - inhibarea proteinei M2 de la nivelul suprafeţei capsidei virale → este împiedicată pătrunderea materialului genetic viral în nucleu şi este împiedicată asamblarea şi eliberarea de noi virioni.
- Indicaţii:
  - antiviral;
  - boala Parkinson – ca alternativă (în monoterapie sau asociat cu alte antiparkinsoniene – este mai bine tolerat, dar mai puţin activ).

162

5. Simpaticomimetice speciale
Cocaina

- Mecanism de acţiune: inhibă recaptarea noradrenalinei din terminaţia nervoasă.
- Efecte farmacodinamice:
  - Efecte simpaticomimetice centrale şi periferice: midriază, taharitmii, creşteri tensionale.
  - Perforaţie de sept nazal (prin prizare nazală, în administrare cronică).
  - Foarte rapid → dependenţă psihică puternică şi degradare psihică rapidă.
- Utilizări:
  - În scop nemedical → pentru efectul euforizant.
  - Indicaţii: anestezic local de suprafaţă în ORL şi oftalmologie.

163

Simpaticomimetice speciale
Tiramina

- Este un produs rezultat din metabolismul normal al tirozinei, rapid metabolizată prin MAO.
- Mecanisme de acţiune:
  - ❖ blocarea recaptării noradrenalinei;
  - ❖ eliberarea noradrenalinei din depozite.
- Efecte farmacodinamice: similare cu ale NA.
- La pacienţi trataţi cu inhibitori de MAO, aceste efecte pot fi puternic intensificate, determinând o creştere marcată a TA. Alimentele cu conţinut crescut de tiramină (brânzeturi şi băuturi fermentate) trebuie consumate cu prudenţă de către persoanele cu HTA şi sunt contraindicate în timpul tratamentului cu inhibitori de MAO.

164

Alte stimulante ale SNV simpatic

- **6. Substituenţi ai carenţei de dopamină** (indicaţi în terapia bolii Parkinson) – vor fi prezentaţi la capitolul "Influenţarea farmacologică a sistemului neuromuscular"
  - ❖ Substituirea carenţei de dopamină:
    - Precursori ai dopaminei: L-Dopa (Levo-Dopa)
      - poate fi asociată sau nu cu inhibitori ai enzimelor care inactivează periferic şi/sau central L-Dopa:
        - » inhibitori ai dopa-decarboxilazei: Benserazida, Carbidopa;
        - » inhibitori ai monoaminoxidazei de tip B MAO-B: Selegiline, Rasagiline, Lazabemide, Mofegiline;
        - » inhibitori ai catecol-o-metil-transferazei: Tolcapone, Nitecapone, Entacapone.

165

Alte stimulante ale SNV simpatic

- Agonişti ai receptorilor dopaminergici :
  - Ergopeptine: Bromocriptina, Lisuride, Pergolide, Cabergoline;
  - Derivaţi neergopeptinici: Piribedil, Ropinirole, Apomorfina, Pramipexole, Talipexole.
- ❖ Administrare de precursori ai Noradrenalinei: DL-Threo-3,4-dihidroxi-fenilserina (DOPS).
- ❖ Grefe de ţesut cromafin în nucleul caudat.

- **7. Inhibitori ai monoaminoxidazei** (indicaţi ca antidepresive) – vor fi prezentaţi la capitolul "Influenţarea farmacologică a afecţiunilor psihice"
  - ❖ Neselectivi: - Hidrazide: Fenelzina, Isocarboxazid;
    - Nehidrazide: Tranylcypromine, Dextroamfetamina.
  - ❖ Selectivi de tip IMAO-A: Moclobemide, Brofaromine, Toloxatone.

166

Etapele dezvoltării farmacologiei

- **Secolele al XVIII-lea și al XIX-lea:**
  - Ideea folosirii cercetării experimentale pentru descoperirea de noi medicamente - François Magendie (1783-1855), Claude Bernard (1813-1878), R. Buchheim, O. Schmiedeberg.
  - 1819, François Magendie a precizat locul de acțiune al stricninei (măduva spinării), iar în 1856 elevul său, Claude Bernard pe al curarei (sinapsa nerv motor - mușchi striat). De atunci, locul de acțiune a fost precizat pentru numeroase medicamente și toxice, deseori, până la nivel molecular. Claude Bernard– „Introduction à l'étude de la médicine expérimentale", apărută în 1865 → evoluția concepțiilor asupra științei și cercetării experimentale.
  - J. Lind, 1747, cerceta valoarea remediilor (zeamă de lămâie) în prevenirea scorbutului (după aproape două secole, s-a izolat vitamina C).

1747 = anul de naștere al farmacologiei clinice.

10

Etapele dezvoltării farmacologiei

- **Secolul al XIX-lea:**
  - Scoțianul William Withering, medic în Birmingham → efectele administrării infuziei și pulberii de digitală.
  - Dezvoltarea chimiei și a altor științe → progrese în cercetarea și purificarea medicamentului: primii alcaloizi în stare pură (morfina în 1804, stricnina în 1818, chinina în 1827). În 1821, Magendie publică la Paris primul formular medical în care sunt menționate numai substanțe obținute în stare pură.
  - „Nihilism terapeutic" (Viena) Joseph Škoda (1805-1881) - scepticism față de valoarea terapiei (*A nu face nimic este cel mai bun lucru în medicina internă*); în a doua parte a secolului, această concepție și-a pierdut aderenții și a trebuit să cedeze în fața progreselor farmacologiei, ale terapiei cu seruri și vaccinuri etc.

11

Etapele dezvoltării farmacologiei

- **Secolul al XIX-lea:**
  - 1849, Rudolf Buchheim (1820-1879) înființează la Univesitatea din Dorpat (pe teritoriul țărilor baltice) prima catedră de farmacologie și primul laborator universitar de farmacologie experimentală. Cel mai strălucit dintre studenții săi, Oswald Schmiedeberg (1838-1921), este numit în 1872 profesor de farmacologie la Universitatea din Strassburg, creând în jurul său cea mai impresionantă școală de farmacologie din câte au existat până în ziua de azi.

- **Medicamentul este obținut:**
  - din surse naturale: vegetale, minerale, de origine microbiană, umană sau animală;
  - prin semisinteză sau sinteză.

12

Alte stimulante ale SNV simpatic

- **8. Inhibitori selectivi ai recaptării de NA** (indicate ca antidepresive) – vor fi prezentaţi la capitolul "Influenţarea farmacologică a afecţiunilor psihice": Reboxetine.
- **9. Inhibitori ai recaptării de NA şi de serotonină plus alte mecanisme asociate de acţiune** (indicate ca antidepresive) – vor fi prezentaţi la capitolul "Influenţarea farmacologică a afecţiunilor psihice":
  - ❖Antidepresive triciclice (de generaţia I):
    - Imipramina, Desipramina, Clomipramina, Trimipramină;
    - Amitriptilina, Nortriptilina, Butriptilina;
    - Doxepin, Protriptilin.
  - ❖Antidepresive heterociclice (de generaţia a II-a şi a III-a)
    - Cu acţiune neselectivă pe neurotransmiţătorii aminici:
      - Cu efecte anticolinergice: Maprotilin, Nomifensine, Amoxapine;
      - Fără efecte anticolinergice: Venlafaxine, Bupropion.

167

Substanţe cu acţiune inhibitoare asupra SNV simpatic

1. Blocante (antagonişti competitivi) ale receptorilor adrenergici şi/sau dopaminergici

2. Inhibitori ai sintezei de dopamină şi noradrenalină (inhibitori ai tirozin-hidroxilazei)

3. Neurosimpaticolitice

1. Blocante (antagonişti competitivi sau inhibitoare) ale receptorilor adrenergici şi/sau dopaminergici

Clasificare

- **1.1. Blocante (antagonişti competitivi) neselective ale receptorilor α_1 şi α_2, D_1, D_2, D_4** (± antagonişti ai receptorilor M, H_1, 5-HT_2)
  - ❖ Fenotiazine cu lant secundar:
    - alifatic: Clorpromazina, Levomepromazina;
    - piperidinic: Tioridazina;
    - piperazinic: Flufenazina, Trifluoperazina, Perfenazina;
  - ❖ Tioxantene: Tiotixen, Clorprotixen;
  - ❖ Butirofenone: Haloperidol, Droperidol;
  - ❖ Structuri diferite: Risperidone, Clozapine, Quetiapine, Olanzapine, Sertindole, Molindone, Sulpiride, Loxapine, Remoxipride, Ziprasidone, Aripirazole.
- **1.2. Blocante (antagonişti competitivi) selective ale receptorilor dopaminergici D_2:**
  - ❖ Difenilbutilpiperidine: Pimozide.

169

Blocante (antagonişti competitivi) ale receptorilor adrenergici şi/sau dopaminergici

Clasificare (continuare)

- **1.3. Blocante (antagonişti competitivi) ale receptorilor α (α-blocante):**
  - ❖ Blocante semiselective $\alpha_1 = \alpha_2$ (α_1,α_2-blocante):
    - derivaţi imidazolinici: Fentolamina;
    - derivaţi hidrogenaţi ai alcaloizilor polipeptidici din Ergot: Ergotamina, derivaţi hidrogenaţi ai Ergotoxinei (complex format din Ergocristina, Ergocriptina şi Ergocornina) şi Dihidroergocristina;
    - derivaţi de benzodioxan.
  - ❖ Blocante selective α_1 (α_1-blocante): Fenoxibenzamina, Prazosin, Terazosin, Doxazosin, Trimazosin, Indoramin, Tamsulozin, Alfuzosin.
  - ❖ Blocante selective α_2: Yohimbina, Tolazoline, Rauwolscina.
  - ❖ Blocante ale receptorilor α1 presinaptici şi stimulante (agonişti) ale receptorilor α_2 presinaptici: Urapidil.

170

Blocante (antagonişti competitivi) ale receptorilor adrenergici şi/sau dopaminergici

Clasificare (continuare)

- **1.4. Blocante (antagonişti competitivi) ale receptorilor β** (β-blocante):
  - Blocante semiselective β_1, β_2 (β_1, β_2-blocante):
    - fără activitate simpaticomimetică intrinsecă (fără ASI): Propranolol, Timolol, Sotalol, Nadolol, Bupranolol;
    - cu activitate simpaticomimetică intrinsecă (cu ASI): Oxprenolol, Alprenolol, Pindolol, Penbutolol, Carteolol.
  - Blocante selective β_1 (β_1-blocante):
    - fără ASI: Metoprolol, Atenolol, Bisoprolol, Betaxolol, Esmolol, Nebivolol;
    - cu ASI: Acebutolol, Celiprolol.
  - Blocante selective β_2 (nu prezintă deocamdată indicaţii terapeutice): Butoxamina.
- **1.5. Blocante (antagonişti competitivi) ale receptorilor α şi β (α,β-blocante):** Labetalol, Carvedilol, Medroxolol, Bucindolol.

171

Blocante semiselective ale receptorilor α-adrenergici

Derivaţi imidazolinici: Fentolamina

- Mecanisme de acţiune:
  - Antagonist competitiv al receptorilor $\alpha_1 \approx \alpha_2$- adrenergici.
  - Antagonist competitiv al receptorilor serotoninergici tip 2 ($5HT_2$).
  - Agonist al receptorilor muscarinici (M).
  - Agonist al receptorilor histaminergici H_1, H_2.
  - Acţiune directă pe musculatura netedă vasculară.
- Efecte farmacodinamice:
  - Vasodilataţie cu scăderea TA prin:
    - blocarea receptorilor α_1-adrenergici postsinaptici (prin mecanism compensator, se produce scăderea rezistenţei periferice şi creşterea întoarcerii venoase);
    - prin acţiune de agonist pe receptorii histaminergici H_1;
    - prin acţiune directă pe musculatura netedă vasculară.

172

Blocante semiselective ale receptorilor α-adrenergici

Derivaţi imidazolinici: Fentolamina (continuare)

- Efecte farmacodinamice (continuare):
  - Prin blocarea receptorilor α_2 presinaptici (are loc dezinhibarea, la nivel central, a eliberării de NA) → va produce, la nivel periferic, efect inotrop pozitiv şi creşterea debitului cardiac.
  - Efecte de tip parasimpaticomimetic (stimularea peristaltismului tractului digestiv şi contracţia musculaturii netede bronşice) – efecte antagonizate de Atropină.
  - Stimularea secreţiei acide gastrice (prin acţiune de agonist al receptorilor M şi H_1).
- Reacţii adverse:
  - tahicardie, tahiaritmii (fibrilaţie ventriculară, la doze mari), hipotensiune ortostatică;
  - dureri abdominale, vărsături, diaree, crize ulceroase;
  - administrarea intrapeniană de lungă durată conduce la reacţii fibrotice locale.

173

Blocante semiselective ale receptorilor α-adrenergici Derivaţi imidazolinici: Fentolamina

- Indicaţii:
  - ❖ feocromocitom (tratamentul pre- şi intraoperator, cazuri inoperabile; pentru diagnosticul feocromocitomului);
  - ❖ flebite, tromboflebite;
  - ❖ traumatisme asociate cu tulburări circulatorii;
  - ❖ sindrom Raynaud;
  - ❖ IC acută (edem pulmonar acut), unele cazuri de infarct miocardic acut;
  - ❖ şoc;
  - ❖ disfuncţii erectile (în asociere cu Papaverina, prin injectare în vasele peniene).
- Contraindicaţii: ulcer gastro-duodenal; hipovolemie.

174

Blocante semiselective ale receptorilor α-adrenergici Derivaţi hidrogenaţi ai alcaloizilor polipeptidici din ergot

- Alcaloizii polipeptidici din ergot cu aceste efecte sunt reprezentaţi de complexul Ergotoxinei (amestec de Ergocornină, Ergocristină, Ergocriptină).
- Mecanisme de acţiune:
  - ❖ Aceşti alcaloizi au efecte antagoniste pe fibra musculară vasculară: relaxant prin efect agonist parţial pe receptorii α şi contracturant prin efect direct.
  - ❖ Complexul Ergotoxinei:
    - antagonist parţial al receptorilor α_1 şi α_2-adrenergici.
    - antagonist al receptorilor $5HT_2$.
- Surse: bobul de secară parazitat de *Claviceps purpurea.*

175

Blocante semiselective ale receptorilor α-adrenergici Derivaţi hidrogenaţi ai alcaloizilor polipeptidici din ergot

- Efecte farmacodinamice:
  - ❖ Complexul Ergotoxinei → vasodilataţie cu hipotensiune arterială şi bradicardie prin mecanism central.
  - ❖ Prin hidrogenare (Dihidroergotoxina) → produc vasodilataţie cu hipotensiune arterială, în primul rând, prin inhibarea centrală a activităţii vasomotoare, cu bradicardie centrală. Efectele centrale se produc la doze inferioare celor necesare blocării α-periferice. Efectul vasoconstrictor datorat efectului de antagonist parţial al receptorilor α_2-adrenergici este mult mai redus şi pot fi utilizaţi ca α-blocanţi competitivi, cu un grad de activitate intrinsecă.
- Indicaţii:
  - ❖ adjuvant în tratamentul hipertensiunii arteriale;
  - ❖ tulburări de irigaţie cerebrală, tulburări cerebrale de tip boală Alzheimer.

176

Blocante semiselective ale receptorilor α-adrenergici
Derivaţi hidrogenaţi ai alcaloizilor polipeptidici din ergot

- Reacţii adverse:
  - greaţă, vărsături, diaree;
  - toxicitate asupra endoteliului vascular;
  - somnolenţă; hipotensiune marcată, accentuată de ortostatism;
  - la doze mari: fenomene de "ergotism", manifestate prin stimulare nervoasă centrală, cu: insomnie, halucinaţii, coşmaruri, delir;
  - nefrotoxicitate (doze mari sau tratament de lungă durată), hepatotoxicitate.
- Contraindicaţii:
  - psihoze endogene;
  - sarcină, alăptare, perioada perinatală, copiii mici;
  - hipotensiune arterială, bradicardie;
  - insuficienţă hepatică, renală.

177

Blocante selective ale receptorilor α_1-adrenergici
Fenoxibenzamina

- Mecanisme de acţiune:
  - antagonist competitiv al receptorilor α_1-adrenergici şi, în măsură mult mai redusă, al receptorilor α_2-adrenergici (formează legături covalente stabile cu receptorii adrenergici, ceea ce induce un efect de foarte lungă durată);
  - blocant al receptorilor 5-HT_2, histaminergici H1, muscarinici;
  - stimulează eliberarea şi inhibă recaptarea NA;
  - blochează transportul tubular renal al bazelor organice.
- Efecte farmacodinamice prin blocarea receptorilor:
  - α_1-adrenergici → scădere marcată a TA cu hipotensiune ortostatică, scăderea rezistenţei periferice. Prin mecanism reflex, cresc frecvenţa şi debitul cardiac.
  - α_2-adrenergici şi prin creşterea turn-over-ului NA → creşterea debitului cardiac, a frecvenţei cardiace şi efect inotrop pozitiv.

178

Blocante selective ale receptorilor α_1-adrenergici
Fenoxibenzamina (continuare)

- Indicaţii:
  - feocromocitom: tratament (pre-/intraoperator, cazuri inoperabile); în scop diagnostic;
  - flebite, tromboflebite; traumatisme asociate cu tulburări circulatorii; degerături; arteriopatii obstructive; sindrom Raynaud;
  - rar – alternativă terapeutică în insuficienţa cardiacă acută (edem pulmonar acut), unele cazuri de infarct miocardic acut.
- Reacţii adverse:
  - hipotensiune ortostatică/ de efort/ postprandială; palpitaţii după ingestia de alcool; dureri anginoase; tahicardie, aritmii;
  - mioză, congestia mucoasei nazale; uscăciunea gurii, inhibarea ejaculării, greaţă, vărsături;
  - sedare, oboseală, pierderea percepţiei timpului; la doze mari, produce convulsii.
- Contraindicaţii: hipovolemie, insuficienţă coronariană; ulcer gastro-duodenal; hiperplazie benignă de prostată; glaucom.

179

Blocante selective ale receptorilor α_1-adrenergici Prazosin, Terazosin, Doxazosin, Trimazosin, Indoramin, Tamsulosin, Alfuzosin

- Mecanism de acţiune: antagonişti competitivi ai receptorilor α_1-adrenergici şi, în măsură nesemnificativă, ai receptorilor α_2-adrenergici.
  - Alfuzosin şi Tamsulosin sunt relativ selective pe receptorii α_1-adrenergici de la nivelul vaselor prostatei. Tamsulosin este eficient în blocarea receptorilor α1-adrenergici de la nivelul ureterelor (producând relaxare).
- Efecte farmacodinamice: relaxarea musculaturii netede vasculare, atât la nivel arterial, cât şi venos → scade TA. Nu determină decât o moderată tahicardie compensatorie, după scăderea TA.
- Indicaţii: - Prazosin → tratament de fond al HTA esenţiale.
  - Terazosin, Doxazosin şi Indoramin → tratament de fond al HTA şi hiperplazia benignă de prostată.
  - Alfuzosin, Tamsulosin → hiperplazia benignă de prostată.
- Reacţii adverse: hipotensiune posturală (severă mai ales după prima doză).

180

Blocante selective ale receptorilor α_2-adrenergici Yohimbina, Tolazoline, Rauwolscina

- Sursă Yohimbină: *Corynanthe yohimbe.*
- Mecanism de acţiune: antagonişti competitivi ai receptorilor α_2-adrenergici şi, în măsură nesemnificativă, a receptorilor α_1-adrenergici.
- Indicaţii:
  - Yohimbina:
    - analgezic în neuropatii diabetice, în diabetul zaharat tip 2;
    - cercetări experimentale au evidenţiat că produce o bună ameliorare a funcţiei sexuale masculine, însă efectele la om sunt limitate.
  - Tolazoline:
    - alternativă terapeutică în afecţiuni vasospastice periferice, sindrom Raynaud;
    - hipertensiunea pulmonară cu sindrom de detresă respiratorie la nou-născuţi.

181

Blocante ale receptorilor α_1 presinaptici şi stimulante ale receptorilor α_2 presinaptici: Urapidil

- Mecanisme de acţiune:
  - Antagonist al receptorilor α_1-postsinaptici.
  - Agonist al receptorilor α_2-presinaptici.
  - Agonist al receptorilor serotoninergici 5-HT_{1A}.
- Efecte farmacodinamice:
  - Scăderea TA.
  - Efect anxiolitic.
- Indicaţii: în tratamentul HTA (în Europa).

182

Blocante semiselective ale receptorilor β adrenergici (betablocante) fără ASI

- Mecanisme de acţiune:
  - antagonist semiselectiv al receptorilor $\beta_1 \approx \beta_2$ adrenergici;
  - blocant al receptorilor α adrenergici şi muscarinici (în măsură mult mai redusă şi dependent de doză);
  - blocant al receptorilor serotoninergici dispuşi la nivelul sistemului nervos central (nu se cunoaşte semnificaţia clinică a acestui mecanism).
- Efecte farmacodinamice ale Propranololului:
  - La doze experimentale → efect de tip anestezic local (prin mecanism de "stabilizare membranară").
  - La doze terapeutice determină efecte la nivel cardio-vascular, la nivelul aparatului respirator, la nivel ocular, la nivelul SNC, efecte metabolice.
  - În cazul supradozării → efecte de tip chinidinic.

183

Blocante semiselective ale receptorilor β adrenergici (betablocante) fără ASI - efecte farmacodinamice

- La nivel cardio-vascular:
  - cord:
    - deprimă conducerea impulsului la nivelul nodulilor sino-atrial, atrio-ventricular (efect dromotrop negativ), prelungeşte durata sistolei mecanice;
    - scade debitul cardiac,
    - scade frecvenţa cardiacă (efect cronotrop negativ),
    - scade forţa de contracţie a cordului (efect inotrop negativ),
    - scade consumul de oxigen la nivel miocardic;
  - vase: prin mecanism reflex compensator, creşte rezistenţa periferică vasculară (acest efect poate să diminueze în timp).
- La nivelul sistemului renină-angiotensină-aldosteron: scade nivelul reninei plasmatice (prin blocarea receptorilor β1 presinaptici localizaţi la nivelul celulelor juxtaglomerulare renale).

184

Blocante semiselective ale receptorilor β adrenergici (betablocante) fără ASI - efecte farmacodinamice (continuare)

- La nivelul aparatului respirator → bronhoconstricţie.
- La nivel ocular → reduce secreţia apoasă la nivelul epiteliul ciliar (prin blocare β_1), deci scade presiunea intraoculară.
- La nivelul SNC → efect anxiolitic prin mecanism central (prin blocarea receptorilor β_1 presinaptici) sau prin reducerea tulburărilor cardio-circulatorii (reduce tahicardia provocată de efort, frig, emoţii).
- efecte metabolice:
  - inhibă efectul glicogenolitic şi lipolitic al catecolaminelor;
  - creşte nivelul plamatic al trigliceridelor şi scade HDL-colesterolul plasmatic determinând aterogeneză.

185

Blocante semiselective ale receptorilor β adrenergici (betablocante) fără ASI – indicaţii

- angină pectorală cronică stabilă (cu valori normale ale TA/HTA);
- infarct miocardic asociat cu hipertensiune arterială;
- tahiaritmii/aritmii supraventriculare/ventriculare (antiaritmic clasă II);
- HTA; feocromocitom (numai în asociere cu α blocante);
- anxietate;
- migrenă;
- tremor esenţial benign; tremor indus de tratamentul cu litiu în psihozele bipolare;
- adjuvant în:
  - boala Parkinson;
  - sindromul de abstinenţă la alcoolicii cronici; adicţia la opiacee; adicţia indusă de substanţele halucinogene;
  - hipertiroidie, tirotoxicoză (ameliorează tahiaritmiile, neliniştea);
  - în schizofrenie, manie;
- hipertensiune portală - de elecţie (pentru prevenirea hemoragiilor digestive prin rupturi ale varicelor esofagiene).

186

Blocante semiselective ale receptorilor β adrenergici (betablocante) fără ASI – efecte adverse

- Efecte adverse:
  - bradiaritmii până la bloc atrio-ventricular (rar, chiar oprirea cordului);
  - agravarea insuficienţei cardiace globale;
  - maschează efectul hipoglicemiant al insulinei şi hipoglicemiantelor orale (reduce intensitatea palorii, transpiraţiei, tahicardiei);
  - bronhospasm;
  - tulburări neuropsihice: depresii, astenie, insomnie, halucinaţii, coşmar;
  - administrarea cronică poate determina hipoacuzie, scăderea potenţei sexuale;
  - mai rar, determină: tulburări digestive (greaţă, vărsături, diaree/constipaţie); reacţii imunologice tip II (sindrom lupoid), reacţii imunologice de tip I (febră, purpură, eritem cutanat).

187

Blocante semiselective ale receptorilor β adrenergici (betablocante) fără ASI – contraindicaţii

- Întreruperea bruscă a administrării declanşează *sindrom de abstinenţă* (manifestat prin crize anginoase, infarct miocardic, aritmii cardiace până la fibrilaţie atrială/ventriculară, insomnie, nervozitate, creştere importantă a valorilor TA).
- Contraindicaţii:
  - astm bronşic, bronşite spastice, BPOC;
  - bradiaritmii;
  - bloc atrio-ventricular;
  - diabet zaharat;
  - dislipidemii severe;
  - insuficienţă vasculară periferică, sindrom Raynaud;
  - sindroame depresive;
  - sarcină (determină încetinirea creşterii intrauterine, hipoglicemie neonatală şi bradicardie).

188

Blocante semiselective ale receptorilor β adrenergici (β-blocante) cu ASI: Oxprenolol, Alprenolol, Pindolol, Penbutolol, Carteolol

- Prezintă aceleaşi indicaţii, contraindicaţii, reacţii adverse ca Propranololul, cu diferenţa că, prezentând activitate simpatică intrinsecă, acţiunea deprimantă asupra cordului este mai redusă şi pot fi indicate şi în insuficienţa cardiacă sau bradicardii. Dar rămân contraindicate în blocul atrio-ventricular.

189

Blocante selective ale receptorilor β_1 adrenergici (β_1-blocante) fără ASI: Metoprolol, Atenolol, Bisoprolol, Betaxolol, Esmolol, Nebivolol

- Prezintă aceleaşi indicaţii, contraindicaţii, reacţii adverse ca Propranolol, cu diferenţa că, prezentând selectivitate asupra receptorilor β_1, fără a influenţa receptorii β_2 adrenergici, pot fi indicaţi şi în cazul pacienţilor cu astm bronşic.
- Metoprolol şi Bisoprolol sunt administrate şi în tratamentul insuficienţei cardiace.
- Bisoprolol se metabolizează hepatic în proporţie de 50%, iar renal în proporţie de 50%, deci poate fi administrat şi la pesoane cu insuficienţă hepatică sau renală.
- Betaxolol este preferat în tratamentul glaucomului.
- Nebivolol este β_1 blocant, fără ASI, care stimulează şi eliberarea de oxid nitric, fiind eficient la pacienţii cu angină pectorală şi astm bronşic. Este contraindicat la bolnavii cu glaucom.

190

Blocante selective ale receptorilor β_1 adrenergici (β_1-blocante) cu ASI: Acebutolol, Celiprolol

- Prezintă aceleaşi indicaţii, contraindicaţii, reacţii adverse ca Propranolol, cu diferenţa că, prezentând selectivitate asupra receptorilor β_1, fără a influenţa receptorii β_2 adrenergici, şi activitate simpatică intrinsecă pot fi indicaţi cu precauţie şi în cazul pacienţilor cu insuficienţă cardiacă, bradicardie sau astm bronşic. Rămâne contraindicaţia la bolnavii cu bloc atrio-ventricular.

191

Blocante (antagonişti) ale receptorilor α şi β (α,β-blocante) Labetalol, Carvedilol, Medroxolol, Bucindolol

- Mecanism de acţiune:
  - Antagonişti ai receptorilor α_1, α_2, β_1, β_2.
- Indicaţii:
  - în terapia post-infarct miocardic, deoarece produc şi efect antioxidant prin captarea radicalilor liberi de oxigen;
  - Labetalol: indicat în feocromocitom, crize hipertensive;
  - Carvedilol: indicat în insuficienţă cardiacă, HTA, angină pectorală.
- Reacţii adverse:
  - hipotensiune arterială posturală;
  - tahicardie reflexă moderată.
- Contraindicaţii: aceleaşi ca şi la beta-blocante, în plus, insuficienţă hepatică.

192

2. Inhibitori ai sintezei de dopamină Metyrosine

- Mecanism de acţiune:
  - Inhibitor competitiv al tirozin-hidroxilazei (inhibă sinteza de dopamină).
- Indicaţii:
  - feocromocitom – forme inoperabile sau metastatice (inhibă sinteza de catecolamine de către tumoră), administrându-se în asociere cu Fenoxibenzamina.

193

3. Neurosimpaticolitice Clasificare

- **3.1. Cu acţiune predominant centrală:**
  - Stimulante (agonişti) selective ale receptorilor imidazolinici I_1: Moxonidina, Rilmenidina;
  - Stimulante (agonişti) ale receptorilor α_2 presinaptici şi ale receptorilor imidazolinici I_1: Clonidina, Apraclonidina, Brimonidina, Tizanidina, Dexmedetomidina;
  - Cu mecanisme asociate de acţiune: Metildopa, Guanabenz, Guanfacina.
- **3.2. Cu acţiune centrală şi periferică:** Rezerpina.
- **3.3. Cu acţiune predominant periferică:** Guanetidina, Guanadrel, Bethanidina, Debrisoquin.

194

Farmacocinetică generală

1. Absorbția medicamentelor
2. Transportul plasmatic al medicamentelor
3. Distribuția medicamentelor
4. Metabolizarea medicamentelor
5. Eliminarea medicamentelor
6. Principalii parametri farmacocinetici.
7. Biodisponibilitatea. Tipuri de echivalențe între formele farmaceutice
8. Concentrația la echilibru. Cumularea
9. Modele farmacocinetice

Definiții

- **Farmacocinetica** → studiază viteza proceselor de absorbție, distribuție, metabolizare și excreție (ADME) a substanțelor medicamentoase și a metaboliților lor, precum și influențarea farmacodinamiei (răspuns terapeutic sau toxic) la animale sau om.
- **Model farmacocinetic** → termen care descrie simplificat realitatea, modelele sunt forme matematice ale căror constante (parametri) reprezintă factori importanți pentru caracterizarea farmacocineticii unei substanțe (pot fi caracterizate procesele de absorbție, distribuție, metabolizare și eliminare ale substanței medicamentoase și se poate optimiza tratamentul). Farmacocinetica utilizează modele matematice pentru a descrie și pentru a prevedea modificarea în timp a concentrațiilor și cantităților de substanță medicamentoasă în diferite părți ale organismului.
- Din punct de vedere farmacocinetic organismul este privit ca un sistem multicompartimentat, un **compartiment** reprezentând un sector din organism, fără sens fiziologic, dar în care substanța medicamentoasă se distribuie omogen.

1. Absorbția medicamentelor

- Începe din momentul administrării medicamentului și se termină când acesta ajunge în sânge sau direct la locul de acțiune.
- Bariere: fiziologice, biochimice, fizice.
- Crește dacă:
  - viteza de disociere a medicamentului este mare;
  - dimensiunile moleculelor sunt mici;
  - polaritatea moleculelor este redusă (ionizarea este redusă);
  - raportul dintre hidro și liposolubilitate este în favoarea liposolubilității;
  - gradul de irigare a țesuturilor este mare.
- Cu cât molecula este mai ionizată → devine mai puțin solubilă → se absoarbe mai puțin → efect redus.

3.1. Neurosimpaticolitice cu acţiune predominant centrală
Stimulante selective ale receptorilor imidazolinici I_1
Moxonidina, Rilmenidina

- Mecanisme de acţiune:
  - Agonişti ai receptorilor I_1.
  - Agonişti ai receptorilor α_2-presinaptici.
  - Blochează influxul de sodiu în celulele juxtaglomerulare renale.
- Efecte farmacodinamice:
  - Efecte centrale → prin acţiune predominant asupra receptorilor imidazolinici I_1 şi, secundar, asupra receptorilor α_2-presinaptici → scade tonusul simpatic şi eliberarea de NA la nivelul centrului vascular (spre deosebire de Clonidină, nu produce efecte sedative).
  - Efecte periferice → prin acţiune asupra receptorilor α_2 periferici → scade eliberarea periferică de NA → scade TA, scade rezistenţa vasculară periferică şi, la nivel renal, inhibă influxul ionilor de sodiu în celulele tubulare renale, cu efect natriuretic.
- Produc efect imediat, dar acesta creşte progresiv → intensitate maximă după 3-4 săptămâni.

195

Stimulante selective ale receptorilor imidazolinici I_1
Moxonidina, Rilmenidina (continuare)

- Avantaje:
  - Nu determină efecte metabolice.
  - Nu sunt nefro- / hepatotoxice. Nu influenţează dinamica cardiacă, nu determină hipotensiune ortostatică marcată.
  - Nu induc toleranţă.
  - Nu produc sindrom de abstinenţă intens la întreruperea bruscă a administrării.
  - Nu induc depresii.
  - Nu influenţează activitatea intelectuală.
  - Nu influenţează dinamica sexuală.
  - La doze obişnuite, nu sunt contraindicate la conducătorii auto.
- Se administrează în doză unică zilnică, în monoterapie sau în asociere cu diuretice, blocante ale canalelor de calciu sau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei.

196

Stimulante selective ale receptorilor imidazolinici I_1
Moxonidina, Rilmenidina (continuare)

- Indicaţii:
  - Rilmenidina → HTA uşoară/moderată (în cazul controlului insuficient cu alte grupe de antihipertensive sau/şi când există contraindicaţii la alte grupe de antihipertensive) la tineri, la pacienţi cu hipertrofie ventriculară stângă, cu diabet zaharat, cu ateroscleroză cerebrală, cu insuficienţă renală (până la un Cl creatinină peste 15 ml/min), cu insuficienţă hepatică.
  - Moxonidina → HTA moderată
- Reacţii adverse (rare): uscăciunea gurii, greaţă, constipaţie. La doze mari, determină scăderea libidoului, cefalee, depresii.
- Contraindicaţii: depresii severe; insuficienţă renală severă (Cl creatinină < 15 ml/min); sindrom Raynaud.
- Precauţii: sevraj preanestezic; nu se întrerupe brusc administrarea; evitarea asocierii cu alcool, neuroleptice, barbiturice, antidepresive triciclice.

197

Stimulante ale receptorilor α_2 presinaptici şi imidazolinici I_1 Clonidina, Apraclonidina, Brimonidina, Tizanidina, Dexmedetomidina

- Mecanisme de acţiune:
  - Agonişti ai receptorilor imidazolinici I_1.
  - Agonişti ai receptorilor α_2 adrenergici presinaptici.
  - Agonişti paţiali ai receptorilor α_1 şi α_2 adrenergici postsinaptici.
- Efecte farmacodinamice prin stimularea receptorilor α_2-presinaptici:
  - Inhibarea tonusul simpatic (scade TA sistolică şi diastolică), cu creşterea tonusului parasimpatic (bradicardie).
    - Hipotensiunea ortostatică la Clonidină este rară, de intensitate redusă. În administrare i.v., se produce iniţial o perioadă scurtă de creştere a valorilor TA (prin stimularea receptorilor α_1 postsinaptici), urmată de scăderea TA (din acest motiv se indică administrarea p.o.). La doze terapeutice, nu au fost înregistrate efecte presoare, dar în cazul supradozării, Clonidina poate induce HTA severă. La întreruperea bruscă a administrării (sau dacă se omit 1-2 doze) → sindrom de abstinenţă (creşterea TA, tahicardie, cefalee, nervozitate, transpiraţii).

198

Stimulante ale receptorilor α_2 presinaptici şi imidazolinici I_1 Clonidina, Apraclonidina, Brimonidina, Tizanidina, Dexmedetomidina (continuare)

- Efecte farmacodinamice prin stimularea receptorilor α_2-presinaptici (continuare):
  - Scăderea rezistenţei vasculare renale (fluxul sanguin renal se menţine normal pe toată durata terapiei).
  - La nivelul globilor oculari → scade secreţia apoasă de la nivelul proceselor ciliare → este indicată în administrare topică în glaucomul cu unghi deschis.
    - Pentru această indicaţie în prezent se utilizează derivaţi imidazolinici, congeneri ai Clonidinei: Dexmedetomidina, Apraclonidina, Brimonidina.
  - La nivelul celulelor juxtaglomerulare renale → inhibă sinteza şi eliberarea de renină.
  - La nivelul glandelor exocrine → reduce secreţia glandelor salivare (determină uscăciunea gurii) şi a glandelor gastro–intestinale (constipaţie).

199

Stimulante ale receptorilor α_2 presinaptici şi imidazolinici I_1 Clonidina, Apraclonidina, Brimonidina, Tizanidina, Dexmedetomidina (continuare)

- Alte efecte farmacodinamice la nivelul SNC :
  - efecte sedativ-hipnotice, indiferenţă faţă de mediul înconjurător. Dexmedetomidina prezintă cel mai puternic efect hipnotic.
  - inhibă greaţăle şi vărsăturile.
  - "restabileşte" inhibiţia pre- şi postsinaptică medulară, fiind un miorelaxant eficient în spasmul localizat al musculaturii striate, dar şi în cel produs prin leziuni piramidale. Pentru această indicaţie sunt folosite Tizanidina şi Dexmedetomidina.
  - blochează eliberarea de NA (în funcţie de susceptibilitatea individuală), determinând stări depresive.
  - inhibă simptomele produse de întreruperea bruscă a administrării opiaceelor.
  - Prin stimularea receptorilor α_1- şi α_2-postsinaptici → efect anorexigen.

200

Stimulante ale receptorilor α_2 presinaptici şi imidazolinici I_1 Clonidina, Apraclonidina, Brimonidina, Tizanidina, Dexmedetomidina (continuare)

- Alte efecte farmacodinamice:
  - Prin stimularea receptorilor α_2-presinaptici (şi posibil prin blocarea parţială a receptorilor α_2-postsinaptici) → inhibă nocicepţia la nivelul cornului dorsal medular, cu efect analgezic. Pentru această indicaţie sunt Dexmedetomidina (utilizare limitată datorită efectului hipotensiv sever) şi Tizanidina.
  - Prin stimularea receptorilor α_2-presinaptici (şi, posibil, prin blocarea parţială a receptorilor α_1-postsinaptici) → inhibă ejacularea.
  - Prin stimularea receptorilor α_2-presinaptici → inhibă eliberarea de insulină, inhibă efectul glicogenolitic şi lipolitic al catecolaminelor, cu creşterea nivelurilor plasmatice ale trigliceridelor şi reducerea nivelurilor de HDL-colestrerol.
  - Prin acţiune asupra receptorilor α_1 → stimulează gluconeogeneza.
  - Prin acţiune asupra receptorilor α_1 postsinaptici vasculari → vasoconstricţie cerebrală moderată.

201

Stimulante ale receptorilor α_2 presinaptici şi imidazolinici I_1 Indicaţii

- **Clonidina**
  - alternativă în tratamentul de fond al hipertensiunii arteriale;
  - alternativă în glaucom;
  - migrenă, alte cefalei pulsatile;
  - adicţia la opiacee;
  - experimental: alternativă de tratament în diaree.
- **Apraclonidina** → glaucom (preoperator şi după terapie laser).
- **Brimonidina** → glaucom (care nu necesită intervenţie chirurgicală).
- **Dexmedetomidina**
  - glaucom (utilizare clinică limitată datorită efectului hipotensiv accentuat);
  - analgezic;
  - sedativ – hipnotic;
  - miorelaxant.
- **Tizanidina**: miorelaxant (spasm muscular localizat); analgezic.

202

Stimulante ale receptorilor α_2 presinaptici şi imidazolinici I_1 Clonidina, Apraclonidina, Brimonidina, Tizanidina, Dexmedetomidina

- Contraindicaţii: stări depresive (depresii endogene); sarcină; insuficienţă renală severă; insuficienţă cardiacă severă; diabet zaharat, dislipidemii; bradicardie, bloc atrio-ventricular, sindrom Raynaud, feocromocitom.
  - Nu se asociază cu antidepresivele triciclice.
- Efecte adverse:
  - hipotensiune ortostatică (rar întâlnită, de intensitate redusă), bradicardie;
  - uscăciunea gurii, constipaţie;
  - inapetenţă, sedare, somnolenţă (redusă în cazul administrării transdermice), stări depresive, indiferenţă faţă de mediul înconjurător;
  - tulburări metabolice (creşterea glicemiei, a trigliceridelor);
  - tulburări ale funcţiei sexuale;
  - sindrom de abstinenţă la întreruperea bruscă a administrării;
  - reacţii locale în administrare transdermică.

203

Neurosimpaticolitice cu mecanisme asociate de acţiune
Metildopa

- Mecanisme de acţiune:
  - Este un analog al L-Dopa care traversează bariera hemato-encefalică, fiind transformată în α-metil-NA şi α-metil-dopamină. α-metil-NA este depozitată în veziculele neuronilor adrenergici, unde înlocuieşte NA; eliberată din aceste terminaţii, are rol de fals mediator, interacţionând cu receptorii adrenergici postsinaptici.
  - Agonist al receptorior α_2 adrenergici presinaptici.
  - Agonist al receptorilor dopaminergici (inclusiv D_2).
  - Agonist al receptorilor α_1 adrenergici postsinaptici vasculari (la nivelul arteriolelor).
- Efecte farmacodinamice:
  - scăderea TA (mai accentuată la hipertensivi decât la normotensivi); creşterea uşoară a rezistenţei periferice vasculare; scăderea frecvenţei cardiace şi a debitului cardiac (efect mai redus decât cel indus de Clonidină); scăderea nivelului reninei plasmatice;
  - blocarea drenării umorii apoase la nivelul globului ocular;
  - pseudoparkinsonism, diskinezie tardivă.

204

Neurosimpaticolitice cu mecanisme asociate de acţiune
Metildopa

- Farmacocinetică
  - Biodisponibilitate → 25%.
  - Este supusă efectului primului pasaj hepatic.
  - Insuficienţa renală reduce clearance-ul medicamentului.
  - Traversează bariera hemato-encefalică prin mecanism activ. Nu traversează bariera feto-placentară.
  - După administrare orală, efectul maxim se obţine după 4-6 ore şi persistă peste 24 ore (acţiunea persistă şi după dispariţia din circulaţie a medicamentului nemetabolizat).
- Indicaţii: în tratamentul hipertensiunii arteriale esenţiale (de elecţie în HTA din sarcină).
- Avantaje faţă de neurosimpaticoliticele periferice: nu produce mioză; nu produce ptoză palpebrală; hipotensiunea ortostatică este minimă, iar hipotensiunea de efort este mai puţin frecventă.

205

Neurosimpaticolitice cu mecanisme asociate de acţiune
Metildopa

- Reacţii adverse:
  - sedare, scăderea iniţiativei, astenie, scăderea capacităţii de concentrare, a atenţiei, lentoare în ideaţie (după administrare pe termen lung), hipnoză, somnolenţă, coşmaruri, depresie psihică, vertije;
  - simptome de tip extrapiramidal;
  - hiperprolactinemie (atât la bărbaţi, cât şi la femei);
  - inhibarea secreţiei salivare, dar şi a greaţălor şi vărsăturilor, inapetenţă, constipaţie;
  - edeme, hepatotoxicitate (inclusiv hepatite autoimune);
  - reacţii alergice: febră, granulocitopenie, trombocitopenie, anemie hemolitică autoimună (tip II), test Coombs pozitiv.
- Contraindicaţii: primele 6 luni de sarcină; depresii; afecţiuni hepatice; boală Parkinson; feocromocitom; glaucom.

206

Neurosimpaticolitice cu mecanisme asociate de acţiune

- Mecanism de acţiune:
  - Agonişti ai receptorior α_2 adrenergici presinaptici ($\alpha_2 >>> \alpha_1$).
- Efecte farmacodinamice:
  - scăderea TA, a rezistenţei periferice vasculare, a debitului cardiac;
  - scăderea nivelului reninei plasmatice.
- Farmacocinetică: traversează bariera hemato-encefalică, fetoplacentară, filtrele de dializă.
- Indicaţii: HTA cu hiperreninemie la adultul tânăr, la pacienţi cu leziuni coronariene, cu infarct miocardic în antecedente, cu hipertrofie ventriculară stângă.
- Contraindicaţii: sarcină; feocromocitom; depresii; copii sub 12 ani.
- Avantaje: scade nivelul reninei plasmatice şi a catecolaminelor circulante; nu influenţează dinamica sexuală; nu este nefrotoxică; nu interferă cu digitalicele, antidiabeticele orale, anticoagulantele orale, AINS.

207

3.2. Neurosimpaticolitice cu acţiune centrală şi periferică

Rezerpina

- Surse: *Rauwolfia sandwicensis.*
- Mecanism de acţiune: blocarea recaptării şi stocării catecolaminelor în veziculele cu mediatori din butonii terminali ai neuronilor adrenergici → depleţie de NA, dopamină şi serotonină în neuronii centrali şi periferici şi depleţie de catecolamine în granulele cromafine ale medulosuprarenalelor. Efectele asupra veziculelor adrenergice sunt ireversibile.
- Efecte farmacodinamice:
  - La nivel central → sedare, depresie mentală, scăderea agresivităţii, pseudoparkinsonism.
  - La nivel periferic → scădere marcată a TA atât în clinostatism, cât şi în ortostatism.
  - La doze medii → scăderea TA, a rezistenţei periferice, bradicardie, scăderea DC, deprimarea reflexelor vasculare simpatice.
- Efectele optime se obţin după 2 – 3 săptămâni de tratament.
- Farmacocinetică: traversează rapid bariera hemato-encefalică.

208

Rezerpina (continuare)

- Indicaţii: HTA (ca alternativă, rar folosit).
- Efecte adverse:
  - hipotensiune ortostatică marcată;
  - astenie, depresie mentală, sedare, pseudoparkinsonism, anxietate, coşmaruri;
  - stimulează eliberarea de gastrină, determinând hipersecreţie gastrică; stimulează apetitul alimentar, determină creştere ponderală; spasme digestive, diaree;
  - congestia mucoasei nazale;
  - retenţie hidro-salină;
  - impotenţă sexuală;
  - tulburări de ciclu menstrual, risc de neoplasm de sân.
- Contraindicaţii: stări depresive; ulcer gastro-duodenal, gastro-enterite acute, colite acute; epilepsie, boală Parkinson, pseudoparkinsonism; sarcină; adult tânăr.

209

3.3. Cu acțiune predominant periferică
Guanetidina

- Mecanism de acțiune: inhibarea eliberării de NA din terminațiile nervilor simpatici.
  - Guanetidina este captată în terminațiile nervoase prin același mecanism ca NA, formează legături covalente cu granulele din depozite și astfel înlocuiește NA, producând o depleție gradată a depozitelor de NA din terminațiile nervoase.
- Efecte farmacodinamice:
  - Scăderea TA sistolice și diastolice, scăderea debitului cardiac, scăderea forței de contracție a cordului, bradicardie severă.
  - Local poate determina efect anestezic.
- Farmacocinetică: biodisponibilitate variabilă (3 – 50%); se elimină renal (50%); are timp de înjumătățire de 5 zile.
- Indicații: HTA (ca alternativă, rar folosit).
- Contraindicații: feocromocitom; asocierea cu antidepresive triciclice, neuroleptice fenotiazinice, Cocaina, amfetamine; administrarea locală în asociere cu vasoconstrictoare simpaticomimetice.

210

Cu acțiune predominant periferică
Guanetidina (continuare), Guanadrel

- Guanetidina
  - Reacții adverse:
    - hipotensiune posturală (accentuată de efort fizic, căldură, ingestie de alcool și poate conduce la ischemie cerebrală sau miocardică); bradicardie, efect inotrop negativ;
    - retenție hidro-salină, edeme;
    - diaree;
    - inhibarea ejaculării;
    - senzație de slăbiciune.
- Guanadrel
  - Are proprietăți asemănătoare cu Guanetidina.
  - Indicații: în tratamentul HTA (ca alternativă, rar folosit).

211

Influenţarea farmacologică a musculaturii netede

1. **Substanţe care stimulează contracţia musculaturii netede**
2. **Substanţe care inhibă contracţia musculaturii netede**
3. **Grupe de agenţi activi farmacologic indicaţi în tratamentul BPOC şi al astmului bronşic**

1. Substanţe care stimulează contracţia musculaturii netede Clasificare

➢ **1.1. Substanţe care stimulează contracţia musculaturii netede viscerale:**

❖Tract uro-genital:

- Neselective: - Substanţe care acţionează prin intermediul SNV;
  - Substanţe care acţionează asupra receptorilor histaminici: Histamina (vor fi prezentaţi la capitolul "Autacoizi").
- Selective: - Hormoni nonapeptidici: Oxitocina.
  - Derivaţi de prostaglandine (vor fi prezentaţi la capitolul "Autacoizi"): PGE_2→ Dinoprostone; $PGF_{2\alpha}$→ Dinoprost, Carboprost; alţi derivaţi→ Gemeprost (PGE_1), Mifepristone.
  - Derivaţi de Ergot din grupa amino-alcooli: Ergometrina, Metilergometrina.

❖Tract gastro-intestinal: purgative de volum (fibre nedigerabile; coloizi hidrofili); purgative de iritaţie (ulei de ricin; purgative antrachinonice).

❖Colecist: Colecistokinina; colecistokinetice alimentare.

213

Substanţe care stimulează contracţia musculaturii netede Clasificare (continuare)

➢ **1.2. Substanţe care stimulează contracţia musculaturii netede vasculare (vasoconstrictoare):**

❖Substanţe care acţionează prin intermediul SNV;

❖Derivaţi de ergot din grupa polipeptide: Ergotamină, Dihidroergotamină;

❖Derivaţi de ergot din grupa aminelor: Methysergid;

❖Agonişti ai receptorilor serotoninici 5-HT_{1D} şi 5-HT_{1B} (vor fi prezentaţi la capitolul "Autacoizi"): Sumatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Zolmitriptan;

❖Hormoni nonapeptidici (vor fi prezentaţi la capitolul "Diuretice şi antidiuretice"): Vasopresina.

➢ **1.3. Substanţe folosite în experimentul de laborator:** ionii de bariu.

214

1.1. Substanţe care stimulează contracţia musculaturii netede viscerale

Oxitocina

- Mecanism de acţiune: agonist al receptorilor pentru oxitocină → creşte influxul şi concentraţia de calciu intracelular (miometru, celule mioepiteliale etc).
- Efecte farmacodinamice:
  - inducerea şi menţinerea travaliului;
  - ejecţia laptelui;
  - slab vasoconstrictor → uşoară creştere a TA;
  - slab antidiuretic.
- Efectul oxitocinei asupra miometrului depinde de specie şi de gradul de impregnare hormonală: este stimulată de estrogeni, inhibată de progesteron. Oxitocina are activitate: nulă → în afara sarcinii, maximă → la sfârşitul sarcinii.
- Contracţiile uterine induse de Oxitocină pot fi antagonizate de: beta2-stimulante; anestezice generale lichide volatile inhalatorii; sulfat de magneziu i.v.

215

Oxitocina

- Farmacocinetică:
  - Administrare: i.v., la nivelul mucoasei nazale sau bucale.
  - Absorbţie: - foarte bună la nivelul mucoasei bucale şi nazale;
    - este rapid inactivată de enzimele tubului digestiv.
  - Transport plasmatic: nu este legată de proteinele plasmatice.
  - Metabolizare: hepatică. Eliminare: renală.
  - $T_{1/2}$ = 5 minute.
- Indicaţii:
  - Inducerea şi menţinerea travaliului (când acesta nu se declanşează spontan) i.v. sau i.m.
  - Stimularea ejecţiei laptelui, în cursul alăptării (spray nazal, cu 3-5 minute înainte de alăptare).
  - Profilaxia mastitei.
  - Profilaxia sau tratamentul hemoragiilor postpartum sau după cezariană.

216

Oxitocina

- Efecte adverse:
  - rupturi uterine, contracţii uterine tetanice;
  - morţi materne (datorită HTA) şi fetale;
  - intoxicaţie cu apă şi hiponatremie;
  - hipo- sau afibrinogenemie.
- Contraindicaţii:
  - bazine chirurgicale, disproporţie făt-bazin;
  - placenta praevia;
  - travaliu prematur;
  - suferinţă fetală;
  - HTA;
  - insuficienţă renală; insuficienţă hepatică avansată.

217

Ergometrina şi Metilergometrina

- Mecanisme de acţiune:
  - agonist al receptorilor α-adrenergici;
  - agonist al receptorilor dopaminergici;
  - antagonist parţial al receptorilor 5-HT_2;
  - stimularea prin alte mecanisme a fibrelor musculare netede uterine.
- Efecte farmacodinamice:
  - stimularea contracţiilor uterine;
  - efect prokinetic;
  - efecte vasopresoare slabe;
  - potenţial halucinogen.

218

Ergometrina şi Metilergometrina

- Indicaţii:
  - pentru realizarea "globului de siguranţă" (postpartum, cezariană);
  - accelerarea delivrării placentei;
  - involuţie incompletă a uterului în perioada puerperală;
  - hemoragii după expulzarea placentei sau postabortum;
  - *test la Ergometrină (=Ergonovină):* pentru detectarea spasmului coronarian în angina Prinzmetal (intracoronarian).
- Efecte adverse: la nivelul tractului gastro-intestinal (greaţă, vărsături şi diaree); creşteri tensionale; toxicitate endotelială: stază venoasă, tromboză, gangrenă a extremităţilor, flebite, tromboflebite; hepatotoxicitate, nefrotoxicitate; ergotism.
- Contraindicaţii:
  - *absolute:* sarcină, inerţie uterină primară sau secundară, HTA, IC severă;
  - *relative:* boli vasculare obliterante, insuficienţă hepatică sau renală, psihoze, colagenoze.

219

1.2. Substanţe care stimulează contracţia musculaturii netede vasculare (vasoconstrictoare)

Ergotamina

- Mecanisme de acţiune:
  - antagonist parţial al receptorilor α-adrenergici pre- şi post-sinaptici;
  - antagonist parţial al receptorilor 5-HT_2;
  - stimularea prin alte mecanisme a fibrelor musculare netede vasculare.
- Efecte farmacodinamice:
  - vasoconstricţie a vaselor mari (periferice), a vaselor cerebrale.
- Indicaţii:
  - migrenă şi alte cefaleei de origine vasculară.
  - *Se asociază cu Cafeina care favorizează absorbţia Ergotaminei şi îi potenţează efectul vasoconstrictor la nivelul vaselor cerebrale.*

220

Ergotamina

- Efecte adverse:
  - la nivelul tractului gastro-intestinal: greaţă, vărsături şi diaree;
  - parestezii ("oboseală") a musculaturii membrelor;
  - creşteri tensionale (prin vasoconstricţie);
  - toxicitate endotelială: stază venoasă, tromboză, gangrenă a extremităţilor, flebite, tromboflebite; ergotism (la doze mari);
  - hepatotoxicitate, nefrotoxicitate.
- Contraindicaţii:
  - HTA, leziuni vasculare;
  - sarcină, alăptare;
  - insuficienţe hepatice sau renale;
  - boli psihice;
  - septicemie.

221

Dihidroergotamina

- Mecanism de acţiune:
  - antagonist parţial al receptorilor α_1 şi α_2-adrenergici.
- Efecte farmacodinamice:
  - vasoconstricţie;
  - creşterea tonusului venos.
- Indicaţii:
  - hipotensiune arterială (inclusiv hipotensiunea ortostatică);
  - profilaxia migrenei şi al altor cefalei de origine vasculară;
  - tratamentul crizei migrenoase.
- Efecte adverse, contraindicaţii: idem Ergotamină.

222

Methysergid

- Mecanisme de acţiune:
  - agonist slab al receptorilor α_1 şi α_2-adrenergici;
  - agonist slab al receptorilor dopaminergici;
  - antagonist parţial al receptorilor 5-HT_2;
  - acţiune slabă, prin alte mecanisme, de stimulare a contracţiilor fibrelor musculare netede uterine.
- Indicaţii: tratament de fond al migrenei şi al altor cefalei de origine vasculară; alternativă în profilaxia migrenei şi al altor cefalei de origine vasculară; alternativă de tratament în tumori carcinoide producătoare de serotonină.
- Efecte adverse în administrare cronică: modificări fibrotice ale venelor, fibroze retroperitoneale, miocardice, pleurale; creşteri tensionale; aritmii; toxicitate endotelială; hepatotoxicitate, nefrotoxicitate; ergotism.
- Contraindicaţii: idem Ergotamină.

223

Absorbția medicamentelor nu este necesară pentru:

- anestezice locale (o motivație a asocierii cu vasoconstrictoare);
- antiacide;
- purgative (cu excepția purgativelor antrachinonice);
- antihelmintice;
- enzime digestive;
- aminoglicozide și polimixine;
- substituenți macromoleculari de plasmă;
- terapia locală pentru efecte locale.

Obs: se poate produce absorbție în terapia locală pentru efecte sistemice – de exemplu, patch-uri sau unguent cu Nitroglicerină.

16

Particularități în funcție de calea de administrare Calea enterală

- Orală
  - Avantaje: ieftină, comodă, ușoară pentru pacient și preferată
  - Dezavantaje:
    - Succesul terapiei depinde de pacient.
    - Nu este posibilă la copii mici, persoane cu afecțiuni psihice, vârstnici cu ateroscleroză cerebrală avansată.
- Sublinguală
  - Efect local/sistemic (evită în proporție de 100% efectul primului pasaj hepatic).
- Intrarectală
  - Evită în proporție de 50% efectul primului pasaj hepatic.

17

Particularități în funcție de calea de administrare Calea enterală

- Absorbția se realizează la nivel:
  - duodenojejunal: pentru majoritatea medicamentelor
  - gastric și duodeno-jejunal: barbiturice, salicilați, alcool etilic, apă.
- Absorbția este influențată de asocieri medicamentoase:
  - Colestiramina (rășină schimbătoare de ioni) scade absorbția pentru: digitalice, diuretice tiazidice, antidiabetice orale, anticoagulante orale cumarinice, salicilați, Fenilbutazonă.
  - Tetraciclinele formează complexe inactive cu substanțele care conțin ioni metalici bi- sau trivalenți (Ca^{2+}, Al^{3+}, Mg^{2+}, Fe^{2+}).
- Absorbția poate fi influențată de alimente:
  - redusă pentru: Ampicilină, Captopril etc.
  - crescută pentru: Ketoconazol în prezența Coca Cola; Griseofulvină în prezența alimentelor grase;
  - nu este influențată pentru: Amoxicilină, Doxiciclină.

18

2. Substanţe care inhibă contracţia musculaturii netede

Clasificare

- **2.1. Substanţe care acţionează neselectiv (la diferite niveluri ale musculaturii netede):**
  - 2.1.1. Blocante de canale de calciu:
    - Cu acţiune la nivelul canalelor de Ca^{2+} vasculare şi ale cordului: - Dihidropiridine: Nifedipina, Amlodipina, Nitrendipina, Nicardipina;
      - Fenilalchilamine: Verapamil;
      - Benzotiazepine: Diltiazem.
    - Cu acţiune relativ selectivă la nivelul canalelor de Ca^{2+} vasculare: - Dihidropiridine: Felodipina, Isradipina, Nisoldipina, Lacidipina, Lercanidipine.
    - Cu acţiune relativ selectivă la nivelul canalelor de Ca^{2+} cerebrale: - Dihidropiridine: Nimodipina; - Derivaţi piperazinici: Trans-1-cinamil-4-(difenilmetil) piperazina (Cinarizina).
    - Cu acţiune relativ selectivă la nivelul canalelor de Ca^{2+} ale cordului: Bepridil.

224

Substanţe care inhibă contracţia musculaturii netede
Clasificare (continuare)

- 2.1.2. Derivaţi izochinoleinici din opiu:
  - Papaverina, Eupaverina, Ethaverina, Proxifylline, Diproxiphylline, Enprofylline.
- 2.1.3. Metilxantine:
  - Naturale: Teofilina (1,3-dimetilxantină), Teobromina (3,7-dimetilxantină), Cafeina (1,3,7-trimetilxantină);
  - De sinteză: Pentoxifilina, Propentofilina, Pentifiline, Dyphylline.
- 2.1.4. Substanţe care acţionează prin intermediul SNV.

- **2.2. Substanţe selective vasculare (vasodilatatoare)**
  - 2.2.1. Substanţe care acţionează prin intermediul SNV

225

Substanţe care inhibă contracţia musculaturii netede
Clasificare (continuare)

- 2.2.2. Substanţe care acţionează prin alte mecanisme decât SNV:
  - Specifice:
    - Inhibitori ai 5-fosfodiesterazei (PDE-5): Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil;
    - Derivaţi prostaglandinici: de PGE_1 → Alprostadil; de PGE_1 şi PGI_2 → Epoprostenol;
    - Prin intermediul blocării receptorilor histaminergici H_1 şi prin eliberarea de PGE_1 şi PGI_2: Ciclетamina.
  - Nespecifice:
    - Selective arteriolare: Hidralazina, Minoxidil, Diazoxid, Fenoldopam
    - Neselective (arteriolare şi venoase): nitriţii şi nitraţii (Nitrit de amil, Nitroprusiat de sodiu, Nitroglicerina, Isosorbid mononitrat, Isosorbid dinitrat, Pentaeritritil tetranitrat); alte structuri: Nicorandil, Molsidomine.
- 2.2.3. Alte vasodilatatoare: alcool etilic, acid nicotinic.

226

2.1. Substanţe care acţionează neselectiv pe musculatura netedă

2.1.1. Blocante de canale de calciu

- Mecanism de acţiune: blocarea canalelor de Ca^{2+} de tip L (lente) prin:
  - stimularea efluxului de Ca^{2+} din celulă (prin activarea Ca^{2+}-ATP-azei);
  - inhibarea formării complexului Ca^{2+}-calmodulină;
  - stimularea inactivării miozin-kinazei cu lanţuri uşoare.
- Efecte farmacodinamice:
  - În muşchiul neted:
    - vascular → relaxare prelungită → scăderea TA sistolice şi diastolice (cu excepţia blocantelor de canale de calciu relativ selective asupra cordului).
    - bronşic → efect bronhodilatator pentru Verapamil şi Diltiazem.
  - Pentru Nimodipină şi Cinarizină: reducerea leziunilor ischemice cerebrale.

227

Blocante de canale de calciu (continuare)

- Efecte farmacodinamice (continuare):
  - La nivelul cordului: efecte inotrop, cronotrop şi dromotrop negative (cu excepţia celor relativ selective asupra vaselor).
    - Blocantele de canale de calciu sunt antiaritmice de clasă IV (cu excepţia celor relativ selective asupra vaselor). Sunt eficiente asupra tahiaritmiilor supraventriculare pe cordul sănătos, dar şi pe cele ventriculare la pacienţi cu insuficienţă cardiacă (unde influenţează conducerea la nivelul nodulului atrio-ventricular, fascicul Hiss, reţea Purkinje).
  - Efect analgezic (pentru Verapamil, Diltiazem şi Nifedipină).
  - Pentru Verapamil:
    - inhibarea eliberării de insulină;
    - inhibarea glicoproteinei P (proteina multitransportoare P170);
    - creşterea HDL colesterolului;
    - reducerea depozitării Ca^{2+} în peretele vascular;
    - reducerea hipertrofiei ventriculare stângi.

228

Blocante de canale de calciu (continuare)

- Farmacocinetică:
  - Absorbţia (după administrare p.o.):
    - 50% pentru Nifedipină şi Diltiazem;
    - 80% pentru Verapamil.
  - Se leagă în proporţie de peste 90% de proteinele plasmatice.
  - Traversează bariera hemato-encefalică, trec în lapte.
  - Metabolizare: hepatică (prin conjugare).
    - Norverapamilul este un metabolit al Verapamilului cu acţiune vasodilatatoare mult mai puternică decât Verapamilul.
  - Efectul primului pasaj hepatic: este puternic la Verapamil şi Diltiazem; lipseşte la Isradipină.
  - Eliminare în principal: renală → Nifedipină, Verapamil; prin fecale → Diltiazem.

229

Blocante de canale de calciu (continuare)

- Indicaţii:
  - ❖HTA (tratament de fond) → cu excepţia Bepridil, Nimodipina, Cinarizina;
  - ❖angină pectorală asociată cu HTA;
  - ❖tahiaritmii (pentru controlul frecvenţei cardiace din fibrilaţie/flutter atrial): Verapamil (este de elecţie în TPSV), Diltiazem, Bepridil;
  - ❖cardiomiopatie hipertrofică obstructivă;
  - ❖tulburări de irigaţie cerebrală, traumatisme cranio-cerebrale → Nimodipina, Cinarizina;
  - ❖sindrom Raynaud: Nifedipină, Felodipina, Isradipina, Nicardipina;
  - ❖migrenă;
  - ❖adjuvant pentru prevenirea rezistenţei la chimioterapicele antineoplazice → Verapamil.
- Contraindicaţii: bradicardie sinusală, bloc atrio-ventricular; insuficienţă cardiacă severă (cu excepţia: Felodipină, Isradipină, Nicardipină); sarcină, alăptare; asociere cu beta-blocante.

230

Blocante de canale de calciu – efecte adverse

- edeme ale feţei sau la membrele inferioare;
- tahiaritmii (cu excepţia: Felodipină, Isradipină, Nicardipină);
- reacţii imunologice de tip I: roşeaţă tranzitorie a extremităţii cefalice (roşeaţa feţei);
- hipotensiune arterială ortostatică (cu excepţia: Bepridil, Nimodipină, Cinarizină);
- bloc atrio-ventricular; agravarea insuficienţei cardiace severe (cu excepţia: Felodipină, Isradipină, Nicardipină);
- cefalee, ameţeli, vertije;
- torsada vârfurilor → Bepridil;
- hiperglicemii → Verapamil;
- hiperplazie gingivală;
- sedare → pentru Cinarizină;
- constipaţie, disconfort abdominal, greaţă.

231

2.1.2. Derivaţi izochinoleinici din opiu
Papaverina, Eupaverina, Ethaverina, Proxifylline, Diproxiphylline, Enprofylline

- Mecanism de acţiune: inhibarea neselectivă a fosfodiesterazelor (inhibă şi 5-fosfodiesteraza PDE-5). Nu acţionează pe receptori opioizi, nu determină efecte analgezice sau euforizante, nu determină adicţie.
- Efecte farmacodinamice: relaxarea fibrelor musculare netede.
- Farmacocinetică:
  - ❖Papaverina: $t_{1/2}$ = 1-2 ore, legare de proteinele plasmatice > 90%, absorbţie bună la nivelul tubului digestiv, metabolizare la nivel hepatic.
- Indicaţii:
  - ❖antispastic (colici biliare, intestinale, reno-ureterale, dismenoree);
  - ❖preeclampsie, eclampsie, vasospasm fără leziuni organice ale vaselor;
  - ❖tratamentul disfuncţiei sexuale masculine (administrare intracavernoasă).

232

Derivaţi izochinoleinici din opiu Papaverina, Eupaverina, Ethaverina, Proxifylline, Diproxiphylline, Enprofylline (continuare)

- Efecte adverse:
  - "furt sanguin" din zona bolnavă a vasului în favoarea zonei sănătoase;
  - efecte de tip chinidinic (în special în cazul administrării rapide intravenoase: bradicardie, bloc atrio-ventricular, efect aritmogen);
  - hepatotoxicitate (în special la doze mari şi/sau administrare de foarte lungă durată).
- Contraindicaţii:
  - arteriopatii obstructive;
  - IC, bradiaritmii;
  - insuficienţă renală;
  - insuficienţă hepatică.

233

2.1.3. Metilxantine

- Clasificare:
  - Naturale: Teofilina (1,3-dimetilxantină), Teobromina (3,7-dimetilxantină), Cafeina (1,3,7-trimetilxantină);
  - De sinteză: Pentoxifilina, Propentofilina, Pentifiline, Dyphylline.
- Mecanisme de acţiune:
  - antagonişti competitivi ai receptorilor adenozinici A_1 şi A_2;
  - inhibitori neselectivi ai fosfodiesterazelor (inhibă şi 4-fosfodiesteraza PDE-4). .
- Efecte farmacodinamice la nivelul SNC:
  - vasoconstricţia vaselor cerebrale;
  - efect psihoanaleptic;
  - dependenţă psihică;
  - iritabilitate, convulsii;
  - tremurături fine ale extremităţilor.

234

Metilxantine (continuare)

- Efecte farmacodinamice periferice:
  - cardiovascular: efecte inotrop, cronotrop şi dromotrop pozitive, creşterea rezistenţei periferice vasculare; scăderea TA sistolice şi diastolice;
    - Pentoxifilina: efect antiagregant plachetar (în mod semnificativ), scade vâscozitatea sângelui, creşte capacitatea de deformare a hematiilor;
  - respirator: bronhodilataţie, creşterea contracţiei muşchiului diafragm, stimularea transportului mucociliar;
  - antiinflamator şi imunosupresor;
  - antialergic prin scăderea permeabilităţii pre- şi post- capilare;
  - renal: efect slab diuretic (cresc filtrarea glomerulară şi, în măsură mai mică, scad reabsorbţia tubulară de Na^+ şi Cl^- la nivelul tubilor colectori);
  - digestiv: stimulează secreţia glandelor gastrice;
  - analgezic.

235

Metilxantine – indicaţii

- **Teofilina**
  - → este utilizată mai mult sub formă de teofilin-etilendiamină (= aminofilină):
  - ❖astm bronşic (p.o.→ tratament de fond, i.v.→ tratamentul crizei);
  - ❖BPOC;
  - ❖apnee la nou-născut;
  - ❖adjuvant în tratamentul IC.
- **Pentoxifilina**
  - ❖arteriopatii obstructive (indicaţii de elecţie);
  - ❖ulcere trofice, flebite, tromboflebite (venoase, hemoroidale);
  - ❖mielom multiplu, policitemie, hiperlipidemie.
- **Cafeina**
  - ❖Psihoanaleptic.

236

Metilxantine – efecte adverse, contraindicaţii

- Efecte adverse:
  - ❖digestive: inapetenţă, greaţă, vărsături, dureri abdominale, reflux gastro-esofagian;
  - ❖cardiovasculare: palpitaţii (tahiaritmii), dureri de tip anginos, hipotensiune arterială;
  - ❖SNC: iritabilitate, insomnie, anxietate, cefalee, tremurături, convulsii;
  - ❖imunosupresie în tratament îndelungat.

  Teofilina, la administrare rapidă i.v. → hipotensiune arterială, tahiaritmii, convulsii.

237

Metilxantine – efecte adverse, contraindicaţii

- Contraindicaţii:
  - ❖infarct miocardic acut, tahiaritmii;
  - ❖epilepsie, insomnie, persoane labile psihic;
  - ❖insuficienţă hepatică;
  - ❖ulcer peptic;
  - ❖imunosupresie, afecţiuni herpetice;
  - ❖asociere cu psihostimulante, chinolone de generaţia a III-a.
- La copii şi la vârstnici dozele trebuie ajustate.

238

2.2. Substanţe selective vasculare
Inhibitori de 5-fosfodiesterază
Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil

- Mecanism de acţiune:
  - inhibarea PDE-5 (are ca rezultat creşterea GMPc la nivelul corpului cavernos).
- Indicaţii:
  - disfuncţii sexuale erectile;
  - hipertensiune arterială pulmonară;
  - sindrom Raynaud;
  - utilizare nemedicală: afrodisiac.
- Efecte adverse:
  - *severe:* priapism, hipotensiune arterială severă (mai ales la asocierea cu nitraţi), infarct miocardic, aritmii ventriculare, moarte subită, accidente vasculare cerebrale;
  - *moderate:* cefalee, roşeaţă facială, palpitaţii, fotofobie, tulburări în percepţia culorilor, simptome dispeptice (greaţă, vărsături).

239

Inhibitori de 5-fosfodiesterază
Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil - contraindicaţii

- Contraindicaţii:
  - infarct miocardic recent, hipotensiune arterială severă;
  - insuficienţă hepatică;
  - insuficienţă renală;
  - afecţiuni degenerative retiniene;
  - asocierea cu:
    - nitriţi sau nitraţi,
    - inhibitori de proteaze indicaţi în tratamentul infecţiei HIV.

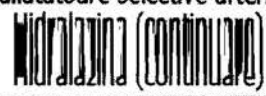
240

Vasodilatatoare selective arteriolare
Hidralazina

- Efecte farmacodinamice:
  - relaxează selectiv musculatura netedă vasculară arteriolară → scade TA, scade RPV, creşte DC;
  - acţionează şi direct pe muşchiul cardiac → inotrop, cronotrop, dromotrop pozitive;
  - creşte producţia de renină plasmatică;
  - creşte retenţia de apă şi Na^+.
- Farmacocinetică:
  - absorbţie digestivă bună;
  - supusă efectului primului pasaj, prezintă circuit entero-hepatic;
  - se concentrează în peretele musculaturii arteriolare;
  - se metabolizează hepatic prin acetilare;
  - eliminare renală.

241

Vasodilatatoare selective arteriolare



- Indicaţii: HTA (ca alternativă în tratamentul de fond).
- Efecte adverse:
  - *după prima doză:* transpiraţii, cefalee, reacţii alergice (erupţii cutanate, febră etc.);
  - *după tratament îndelungat:* polinevrite, fenomene autoimune de tip lupus eritematos sistemic, edeme, fenomene de inhibiţie a măduvei hematopoietice (granulocitopenie, anemie aplastică), lăcrimare, conjunctivite, rinoree, cefalee, vertij, hipersecreţie gastro-intestinală, spasme intestinale, diaree, crize anginoase la coronarieni.
- Contraindicaţii: insuficienţă renală, sarcină, alăptare, epilepsii, polinevrite, ulcer peptic, anemii.

242

Vasodilatatoare selective arteriolare
Minoxidil

- Mecanism de acţiune: deschiderea şi activarea canalelor ionice de K^+.
- Efecte farmacodinamice:
  - dilată selectiv arteriolele → reducerea TA, creşterea DC;
  - creşte concentraţia reninei plasmatice;
  - retenţie de apă şi sodiu;
  - stimulează creşterea firelor de păr.
- Indicaţii:
  - sistemic: HTA severă (ca alternativă);
  - topic (soluţie): alopecie.
- Efecte adverse:
  - retenţie hidrosalină;
  - hipertrichoză.

243

Vasodilatatoare selective arteriolare
Diazoxid

- Mecanism de acţiune: deschiderea canalelor ionice de K^+.
- Efecte farmacodinamice:
  - dilatarea selectivă a arteriolelor → reducerea TA, creşterea debitului cardiac;
  - creşterea concentraţiei reninei plasmatice;
  - retenţie de apă şi sodiu;
  - stimularea creşterii firelor de păr;
  - inhibă şi alţi muşchi netezi (de exemplu, muşchiul uterin);
  - inhibă eliberarea de insulină.
- Indicaţii: crize acute de hipertensiune.
- Efecte adverse: retenţie hidrosalină; hipertrichoză; hiperglicemie (tranzitorie după prima doză, puternică după administrare îndelungată).

244

Vasodilatatoare neselective
Clasificare

- Acţiune neselectivă (pe arteriole şi venule).
- Clasificare:
  - Nitriţii şi nitraţii:
    - Indicaţi în tratamentul crizei de HTA: - Nitroprusiat de sodiu.
    - Indicaţi în tratamentul anginei pectorale:
      - în criză: - Nitroglicerina;
        - Nitrit de amil;
      - în tratamentul de fond: - Nitroglicerina;
        - Isosorbid mononitrat;
        - Isosorbid dinitrat;
        - Pentaeritritil tetranitrat.
  - Alte structuri:
    - Molsidomine;
    - Nicorandil.

245

Nitriţii şi nitraţii

- Mecanism de acţiune:
  - Interacţionează cu grupările tiol din ţesuturi determinând eliberarea de NO, ceea ce conduce la:
    - activarea guanilat-ciclazei → creşterea GMPc → defosforilarea miozinei cu lanţuri uşoare → relaxarea musculaturii netede;
    - stimularea producerii de PGI_2 (prostaciclină) → relaxarea musculaturii netede.
- Efecte farmacodinamice:
  - vasodilataţie (dilatator neselectiv al întregului arbore vascular);
  - relaxarea musculaturii netede de la alte niveluri.

246

Nitroglicerina şi ceilalţi nitraţi

- Indicaţii: angină pectorală
- Efecte adverse:
  - hipotensiune arterială până la sincopă nitritoidă;
  - cefalee bitemporală pulsatilă (la începutul tratamentului);
  - tahifilaxie (după doze administrate regulat şi la intervale egale);
  - anemie, methemoglobinemie;
  - precipitarea crizei de glaucom.

247

Nitroprusiat de sodiu

- Farmacocinetică:
  - durata de acţiune foarte scurtă → limitată la durata perfuziei;
  - metabolizare rapidă în tiocianat.
- Indicaţii:
  - urgenţe ale bolii hipertensive (feocromocitom);
  - realizarea hipotensiunii dirijate în chirurgie.
- Efecte adverse:
  - hipotensiune arterială pronunţată;
  - cefalee, anxietate, transpiraţii;
  - greaţă.

248

Molsidomine, Nicorandil

- Sunt alternativă la administrarea nitraţilor.
- Mecanisme de acţiune:
  - Molsidomine:
    - activarea directă a guanilat-ciclazei;
    - eliberare de NO.
  - Nicorandil
    - activarea canalelor ionice de K^+ găsite în poziţia deschis;
    - eliberare de NO.
- Efecte farmacodinamice: vasodilataţie.
- Indicaţii: angină pectorală (tratament de fond).
- Efecte adverse: cefalee.

249

3. Grupe de agenţi activi farmacologic indicaţi în tratamentul BPOC şi al astmului bronşic

- 3.1. Substanţe active cu acţiune stimulatoare asupra SNV simpatic (agenţi simpaticomimetici):
- 3.1.1. Stimulante ale receptorilor α, β-adrenergici ± dopaminergici
  - Cu acţiune directă (agoniste pe receptori): Adrenalina.
  - Cu acţiune indirectă şi directă: Efedrina.
- 3.1.2. Stimulante semiselective β_1,β_2-adrenergice: Isoprenalina, Orciprenalina.
- 3.1.3. Stimulante selective β_2:
  - Durată medie de acţiune şi efect rapid: Salbutamol, Terbutalina, Fenoterol, Clenbuterol, Pirbuterol, Procaterol;
  - Durată lungă de acţiune şi efect tardiv: Salmeterol, Formoterol;
  - Durată superlungă de acţiune: Bambuterol.
- 3.2. Metilxantine: Teofilina (utilizată mai mult sub formă de Teofilină-etilendiamină sau Aminofilină).

250

Grupe de agenţi activi farmacologic indicaţi în tratamentul BPOC şi al astmului bronşic - continuare

- 3.3. Antagonişti muscarinici:
  - alcaloizi naturali: Atropina;
  - substanţe de sinteză: Ipratropium, Oxitropium, Tiotropium.
- 3.4. Antagonişti ai receptorilor pentru leucotriene LTD_4: Montelukast, Zafirlukast, Pranlukast.
- 3.5. Inhibitori ai 5-lipoxigenazei: Zileuton.
- 3.6. Inhibitori ai eliberării de histamină: Cromoglicat de sodiu (Cromoglicat disodic sau Cromolyn sodium), Nedocromil.
- 3.7. Antihistaminice de tip anti-H_1: Ketotifen.
- 3.8.Corticosteroizi: Beclometazona, Budesonid, Fluticazona,Flunisolid, Mometazona, Triamcinolon, Prednison, Prednisolon, Metilprednison.
- 3.9. Anticorpi monoclonali anti-IgE: Omalizumab.
- 3.10. Blocante ale canalelor de calciu: Nifedipina, Verapamil.

251

Particularități în funcție de calea de administrare
Calea parenterală și calea topică

- Calea parenterală:
  - Administrare:
    - injectabil: i.m., i.v., s.c., intraarterial, intrapericardiac, intrapleural, intraarticular, intratumoral etc;
    - pelete implantate subcutanat;
    - respirator.
  - Avantaje: rapidă, efect imediat (utilă în urgențe).
  - Dezavantaje: - necesită soluție de continuitate;
    - pot apare tromboembolii, flebite, tromboflebite;
    - este dureroasă.

  Administrarea i.v. eludează faza de absorbție.
- Calea topică: - cutanată (pentru efecte locale/sistemice);
  - mucoase.

19

2. Transportul plasmatic al medicamentelor

- Transportul plasmatic al medicamentelor se face sub formă de fracții libere și fracții legate de proteinele plasmei.
- Fracțiile libere:
  - Ajung rapid la locul de acțiune.
  - Prezintă acțiune rapidă, foarte intensă, de scurtă durată.
  - Se elimină rapid (prin filtrare glomerulară).
- Fracțiile legate de proteinele plasmei:
  - Ajung lent la locul de acțiune.
  - Prezintă acțiune cu durată medie sau de lungă durată.
  - Se elimină lent (prin mecanisme tubulare renale).
  - Constituie "biodepozit dinamic" de medicament.
- Între fracțiile libere și cele legate de proteinele plasmei există un echilibru dinamic.

20

Transportul transmembranar al medicamentelor

- Transportul pasiv (nu necesită energie):
  - difuzie pasivă – pe lângă lipofilie, intervine și gradientul de concentrație transmembranar;
  - filtrare (trecere prin pori transmembranari) – pentru moleculele hidrofile dizolvate care trec împreună cu apa;
  - difuzia facilitată (mediată prin molecule transportoare) – proces selectiv, saturabil, în sensul gradientului de concentrație; pe această cale sunt transportate glucoza și multe baze și acizi organici.
- Transportul activ este selectiv, saturabil, are nevoie de o sursă de energie și poate funcționa împotriva gradientului de concentrație.
  - Pinocitoza – pentru proteine și alte molecule mari.
  - Transcitoza – de ex, transportul la nivelul hepatocitelor.

21

Autacoizii

1. Amine biologic active
2. Polipeptide biologic active
3. Lipide biologic active şi peptidolipide (eicosanoizi)

Definiţie

- **Autacoizii** (denumiţi impropriu şi "hormoni locali") sunt substanţe care se eliberează local, în numeroase ţesuturi, asigurând homeostazia sau reacţia ţesutului şi organului respectiv. Sunt sintetizaţi şi / sau prezintă receptori şi la nivelul SNC.
- Autacoizii fac parte din sistemul mesagerilor primari.

- **Clasificarea autacoizilor:**
  - 1. Amine biologic active
  - 2. Polipeptide biologic active
  - 3. Lipide biologic active şi peptidolipide (eicosanoizi):

Clasificarea autacoizilor

- **1. Amine biologic active:**
  - Histamina;
  - Serotonina (5-hidroxitriptamina).
- **2. Polipeptide biologic active:**
  - Angiotensina şi sistemul renină-angiotensină-aldosteron;
  - Kininele şi sistemul kallikreină-kinină;
  - Peptidele natriuretice (ANP, BNP, CNP);
  - Peptidul intestinal vasoactiv (VIP);
  - Substanţa P;
  - Neurotensina;
  - Endotelinele;
  - Peptid înrudit genetic cu calcitonina (CGRP);
  - Neuropeptidul Y;
  - Sistemul opiopeptidelor endogene (sistemul enkefaline-endorfine).
- **3. Lipide biologic active şi peptidolipide (eicosanoizi):**
  - Metaboliţi ai acidului arahidonic obţinuţi pe calea ciclooxigenazei:
    - Prostaglandine: PGA → PGJ;
    - Tromboxani: TXA, TXB.
  - Metaboliţi ai acidului arahidonic obţinuţi pe calea lipooxigenazei:
    - Leucotriene: LTA → LTE;
    - Lipoxine;
    - Hepoxiline.
  - Metaboliţi ai acidului arahidonic obţinuţi pe calea epoxigenazei:
    - Epoxiprostaglandine;
    - Dioli.
  - Metaboliţi ai acidului arahidonic obţinuţi sub acţiunea radicalilor liberi:
    - Izoprostani.

1. Amine biologic active
1.1. Histamina – mecanism de acțiune, receptori

- Mecanism molecular de acțiune: agonist al receptorilor histaminergici (H), localizați transmembranar sau la suprafața membranei celulelor țintă.
- **Receptorii histaminici** sunt clasificați în trei subtipuri, care prezintă următoarele modalități de transmitere a semnalului biologic postreceptor:
  - receptorul H_1 → distribuție la nivelul musculaturii netede, endoteliului și creierului, transmite semnalul biologic postreceptor prin stimularea formării IP_3 și a DAG;
  - receptorul H_2 → distribuție la nivelul mucoasei gastrice, mușchiului cardiac, mastocitelor și al creierului, transmite semnalul biologic postreceptor prin stimularea formării AMPc ;
  - receptorul H_3 → distribuție la nivelul creierului, plexului mezenteric și al altor neuroni, prin stimulare, determină scăderea eliberării Histaminei din neuronii histaminergici.

255

Histamina – efecte farmacodinamice

- La nivelul cordului și al vaselor sanguine:
  - scăderea TA sistolice și diastolice și creșterea frecvenței cardiace;
  - efect aritmogen la persoanele cu fibrilație atrială redresată prin intervenție chirurgicală pe cord;
  - roșeață, senzație de căldură și cefalee (datorită vasodilatației);
  - prin stimularea receptorilor H_1 se produce dilatația și scăderea rezistenței vaselor coronare la pacienți cu coronare normale, în timp ce la pacienți cu angină pectorală se produce o supervasodilatație periferică → ischemie miocardică;
  - Histamina determină vasodilatația vaselor mici pre- și postcapilare și retracția celulelor endoteliale → hipotensiunea arterială, edemul și hemoconcentrația.
- La nivelul musculaturii netede bronșiolare:
  - bronhoconstricție (prin intermediul receptorilor H_1).

256

Histamina – efecte farmacodinamice (continuare)

- La nivelul tractului gastro-intestinal:
  - contracția musculaturii netede gastro-intestinale (mediată de receptorii H_1);
  - stimularea secreției gastrice acide (mediată de receptorii H_2).
  - La nivelul altor țesuturi secretorii decât glandele mucoasei gastrice, Histamina nu determină efecte semnificative.
- La nivelul musculaturii netede a altor organe și sisteme (musculatura netedă a globului ocular și a tractului genito-urinar): nu determină efecte semnificative.
  - În timpul sarcinii, stimularea receptorilor H_1 ai musculaturii uterine poate induce avort.
- La nivelul terminațiilor nervoase:
  - stimularea terminațiilor nervoase care mediază durerea și pruritul (H_1);
  - concentrația locală crescută a Histaminei determină depolarizarea terminațiilor nervoase aferente (axonale).

257

Histamina – efecte farmacodinamice (continuare)

- Concentrații crescute ale Histaminei pot determina descărcări ale medulosuprarenalei.
- *"Triplul răspuns":*
  - se obține prin injectare intradermică a Histaminei și constituie un răspuns din partea:
    - musculaturii netede microcirculatorii;
    - endoteliului capilar sau venular;
    - terminațiilor nervoase senzitive;
  - constă în: edem, roșeață și vasodilatație bruscă, prin reflex de axon.

258

Histamina

- Indicații: Histamina a fost utilizată în scop diagnostic al:
  - capacității secretorii gastrice (acest test a fost înlocuit cu testul la Pentagastrină);
  - feocromocitomului (acest test a fost înlocuit cu metoda determinării nivelului urinar al metaboliților catecolaminelor);
  - hiperreactivității bronșice (constituie un pericol important pentru pacient, datorită efectelor adverse ale Histaminei: bronhoconstricție, hipotensiune arterială, tahicardie, tulburări gastro-intestinale, astenie).
- Efecte adverse:
  - bronhoconstricție;
  - hipotensiune arterială; tahicardie;
  - tulburări gastro-intestinale;
  - astenie.
- Contraindicații: astm bronșic; ulcer peptic activ; complicații ale ulcerului peptic (de exemplu, hemoragice).

259

Histamina și receptorii histaminergici Influențare farmacologică

- **1.1.1. Eliberatori de histamină:** opiacee; chinină; Hidralazină; peniciline naturale și de semisinteză, cefalosporinele, aminoglicozide; bradikinină, kalidină; d-Tubocurarina, Atracurium, Pipecuronium, Pancuronium, Rocuronium, Vecuronium, Galamina; barbiturice; dextrani;
- **1.1.2. Agoniști ai receptorilor histaminici:** Betahistidina, Betazole, Impromidine;
- **1.1.3. Inhibitori ai eliberării de histamină:** Cromoglicat de sodiu (Cromoglicat disodic sau Cromolyn sodium); Nedocromil; Amlexanox; Lodoxamidă; Pemirolast; Reprinast; Metilxantine; Flavonoizi;
- **1.1.4. Antagoniști ai histaminei:**
  - antagoniști fiziologici ai histaminei: adrenalina, NA.
  - antagoniști competitivi ai receptorilor pentru histamină:
    - antagoniști competitivi ai receptorilor H_1 (antihistaminice de tip anti-H_1 sau blocante ale receptorilor H_1)
    - antagoniști competitivi ai receptorilor H_2 (antihistaminice de tip anti-H_2 sau blocante ale receptorilor H_2).

260

1.1.1. Histamina – factori care stimulează eliberarea

- Eliberarea Histaminei se realizează sub acțiunea următoarelor categorii de factori:
  - *fizici:* traumatisme, arsuri etc;
  - *chimici,* inclusiv substanțe farmacologic active, numite *eliberatori de Histamină*:
    - opiacee;
    - chinină;
    - Hidralazină;
    - peniciline naturale și de semisinteză, cefalosporinele, aminoglicozide;
    - bradikinină, kalidină;
    - curarizante (d-Tubocurarina, Atracurium, Pipecuronium, Pancuronium, Rocuronium, Vecuronium, Galamina);
    - barbiturice;
    - dextrani;
    - venin de șerpi și înțepături de insecte; alergene din polenuri.

261

1.1.2. Agoniști ai receptorilor histaminici

- **Betahistidina**
  - Indicații: sindrom Menière.
- **Betazole**
  - Mecanisme de acțiune:
    - agonist al receptorilor H_2;
    - antagonist al receptorilor H_1.
  - Folosit experimental pentru testarea capacității secretorii acide gastrice.
- **Impromidine** (folosit experimental)
  - Mecanisme de acțiune:
    - agonist selectiv și puternic al receptorilor H_3;
    - inhibitor al eliberării și sintezei de histamină;
    - inhibitor ale eliberării de NA, Ach, serotonină.

262

1.1.3. Inhibitori ai eliberării de histamină Clasificare

- Inhibitori ai eliberării de histamină:
  - Cromoglicat de sodiu (Cromoglicat disodic sau Cromolyn sodium);
  - Nedocromil;
  - Amlexanox;
  - Lodoxamidă;
  - Pemirolast;
  - Reprinast;
  - Metilxantine;
  - Flavonoizi.

263

Stimulatori ai eliberării de serotonină

- **Dexfenfluramina, Fenfluramina**
  - Efecte farmacodinamice: anorexie.
  - Indicații: tratamentul obezității.
  - Efecte adverse:
    - insomnie, cefalee;
    - fibroplazie retroperitoneală și endocardică;
    - hipertensiune pulmonară, uneori fatală.

288

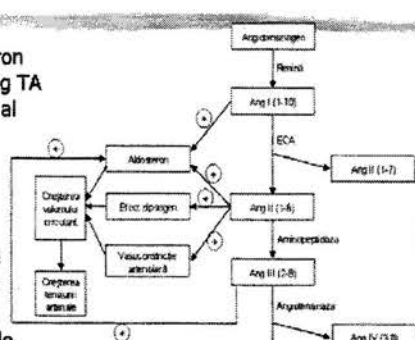
2. Polipeptide biologic active

- 2.1. Angiotensina și sistemul renină-angiotensină-aldosteron;
- 2.2. Kininele și sistemul kallikreină-kinină;
- 2.3. Peptidele natriuretice;
- 2.4. Peptidul intestinal vasoactiv (VIP);
- 2.5. Substanța P;
- 2.6. Neurotensina;
- 2.7. Endotelinele;
- 2.8. Peptid înrudit genetic cu calcitonina (CGRP);
- 2.9. Neuropeptidul Y;
- 2.10. Sistemul opiopeptidelor endogene (sistemul enkefaline-endorfine).

289

2.1. Angiotensina și sistemul renină-angiotensină-aldosteron

- Sistemul renină – angiotensină – aldosteron reglează pe termen lung TA și volumul extracelular al organismului.
- Angiotensina II:
  - Foarte puternic vasoconstrictor.
  - Crește eliberarea de adrenalină și NA din medulosuprarenală.
  - Stimulează sinteza de aldosteron.
  - Are efect dipsogen.



Legenda: Ang = angiotensina, ECA = enzima de conversie a angiotensinei

290

Receptorii pentru angiotensină mediază următoarele efecte biologice:

- **AT_1-R:**
  - ❖ cresc TA sistolică şi diastolică (stimulează sinteza şi eliberarea de aldosteron, determină efect dipsogen, stimulează reabsorbţia de Na^+ în tubul proximal, stimulează vasoconstricţia arteriolară directă în special la nivel coronar, cerebral şi renal, cresc eliberarea de NA din terminaţia sinaptică),
  - ❖ determină hipertrofie şi hiperplazie celulară (cresc expresia colagenului şi fibronectinei în fibroblastele cardiace, participând la remodelarea ţesutului cardiac interstiţial), cresc expresia receptorilor pentru LDL oxidate la nivelul coronarelor;
- **AT_2-R:** reglează TA, modulează activitatea unor canale ionice (Ca^{2+} / K^+), suprimă creşterea celulară şi tisulară, modulează diferenţierea neuronală, iniţiază apoptoza, modulează comportamentul;
- **AT_3-R:** puţin cunoscut;
- **AT_4-R:** procese de memorizare, inhibiţia reabsorbţiei tubulare, hipertrofie cardiacă, angiogeneză.

291

Influenţarea farmacologică a sistemului renină-angiotensină-aldosteron

- **2.1.1. Stimularea producerii de:**
  - ❖ **aldosteron**: angiotensină sintetică, hormoni (glucocorticoizi, estrogeni, hormoni tiroidieni);
  - ❖ **renină**: Minoxidil, Hidralazină, Diazoxid, diuretice tiazidice, diuretice de ansă.
- **2.1.2. Inhibarea sistemului RAA:**
  - ❖ inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei(IECA): Captopril, Enalapril, Ramipril, Quinapril, Perindopril, Lisinopril, Benazepril; Fosinopril; Moexipril, Spirapril, Trandolapril, Cilazapril, Alacepril, Altiopril, Fentiapril, Pivalopril, Zofenopril, Delapril, Imidapril;
  - ❖ antagonişti competitivi ai receptorilor angiotensinei II (antagonişti AT-R): neselectivi → Saralazin; selectivi → Valsartan, Losartan, Candesartan, Telmisartan, Irbesartan, Eprosartan;
  - ❖ inhibitori ai activităţii reninei: Enalkiren, Remikiren, Aliskiren;
  - ❖ medicamente care blochează secreţia de renină: Clonidina, Metildopa, Guanfacina, Guanabenz, Rilmenidina, Moxonidina, betablocante.

292

2.1.1. Stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron

- **Angiotensina sintetică**
  - ❖ Indicaţii: şoc fără hipovolemie, colaps (ca alternativă la NA).
  - ❖ Avantaj: nu favorizează tahiaritmiile, nu determină hiperlactacidemie.

293

2.1.2. Inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)

- Clasificare inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei:
  - de tip sulfhidril: Captopril, Zofenopril;
  - de tip dicarboxilat: Lisinopril, Enalapril, Perindopril, Ramipril, Quinapril, Benazepril;
  - de tip fosfonat: Fosinopril;
  - alte structuri: Trandolapril, Moexipril, Spirapril, Cilazapril, Alacepril, Altiopril, Fentiapril, Pivalopril, Delapril, Imidapril.
- Mecanism de acțiune: inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei ceea ce are ca rezultat inhibarea conversiei angiotensinei I în angiotensină II și inhibarea degradării bradikininei, substanței P și enkefalinelor.

294

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei Efecte farmacodinamice

- Blocarea producerii de angiotensină II:
  - blocarea producerii de aldosteron → creșterea concentrației plasmatice de K^+, inhibarea retenției hidro-saline;
  - scăderea remodelării vasculare și miocardice;
  - stimularea eliberării de prostaglandine vasodilatatoare (PGE_1, PGI_2);
  - scăderea postsarcinii; scăderea presiunii intraglomerulare renale;
  - scăderea nivelului reninei plasmatice;
  - reducerea nivelului de colagen plasmatic;
  - reducerea secreției de endotelină-1;
  - creșterea sensibilității receptorilor pentru insulină.
- Inhibarea degradării bradikininei (explică apariția tusei, angioedemului).
- Nu influențează forța de contracție a cordului.

295

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei Farmacocinetică

- Absorbția: este redusă de prezența alimentelor (Captopril, Lisinopril, Moexipril).
- Fosinopril, Moexipril, Zofenopril: prezintă circuit entero-hepatic.
- Se găsesc sub formă de:
  - medicamente active: Captopril, Lisinopril;
  - promedicamente: Enalapril, Zofenopril, Fosinopril, Trandolapril, Moexipril, Ramipril, Quinapril, Perindopril, Benazepril, Spirapril, Cilazapril, Alacepril, Altiopril, Fentiapril, Pivalopril, Delapril, Imidapril.
- Metabolizarea se realizează la nivel hepatic: inactivare pentru medicamentele active, activare pentru promedicamente.
- Traversează ușor barierele fiziologice, dar nu și bariera hemato-encefalică. Se acumulează în mușchiul neted, celulele miocardice.
- Se concentrează în lapte.
- Eliminarea: în principal renal (cu excepția Fosinopril și Moexipril care se elimină și biliar).

296

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei
Indicații și contraindicații

- Indicații:
  - HTA (de elecție la hipertensivi cu DZ, HTA cu IC, HTA cu accidente coronariene acute, HTA cu HVS, HTA la vârstnici);
  - insuficiență cardiacă congestivă (de elecție);
  - după IMA (pentru prevenirea remodelării ventriculului stâng);
  - prevenirea nefropatiei diabetice.
- Eficiență maximă după 2 săptămâni de tratament.
- Contraindicații:
  - absolute: stenoză de arteră renală (bilaterală sau pe rinichi unic), creatininemie (> 3 mg/dl), hiperpotasiemie (> 5,5 mEq/l), sarcină trimestrele II și III, angioedem în antecedente; hipotensiune arterială simptomatică (< 90 mmHg);
  - asocierea cu diuretice economisitoare de K^+, glicozizi cardiotonici, antiinflamatoare nesteroidiene.

297

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei
Efecte adverse

- Efecte adverse care țin de clasă:
  - hipotensiune arterială (accentuată după prima doză);
  - tuse uscată, iritativă (mai puțin evidente la Fosinopril, Moexipril);
  - angioedem (mai puțin sever la Fosinopril, Moexipril);
  - hiperpotasiemie;
  - creșterea concentrației acidului uric;
  - hipoglicemie;
  - greață, diaree;
  - nefrotoxicitate (mai puțin severă la Fosinopril, Moexipril);
  - teratogenitate.
- Efecte adverse care țin de medicament:
  - Captopril, Alacepril, Zofenopril: alterarea gustului, reacții imunologice de tip I (rash cutanat, febră), neutropenie, creșterea transaminazelor, proteinurie, pancreatite;
  - Captopril: efecte de tip boală Addison (prin scăderea acțiunii 11-beta-hidroxi-steroid-dehidrogenazei);
  - Enalapril: sincope, crampe musculare, glosită, creșterea transaminazelor, tulburări vizuale, acufene.

298

Antagoniști competitivi ai receptorilor angiotensinei II

- Clasificare:
  - neselectivi (antagoniști competitivi ai receptorilor AT_1 și AT_2): Saralazin;
  - selectivi AT_1-R (antagoniști competitivi ai receptorilor AT_1 vasculari): Valsartan, Losartan, Candesartan, Telmisartan, Irbesartan, Eprosartan.
- Mecanisme de acțiune:
  - antagoniști competitivi ai receptorilor AT_1-R ± AT_2-R;
  - Losartan → are și efect uricozuric.
- Farmacocinetică:
  - Losartan este metabolizat la un metabolit activ (acid 5-carboxietilic).
  - Telmisartan are cea mai lungă durată de acțiune.

299

Antagoniști competitivi ai receptorilor angiotensinei II

- Indicații: HTA esențială, IC congestivă.
- Efecte adverse: similare cu ale inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (hipotensiune arterială, hiperkaliemie, nefrotoxicitate, efecte teratogene).
- Avantaj: nu determină tuse.
- Contraindicații: sarcină, insuficiență renală.
- Doza trebuie crescută progresiv.

300

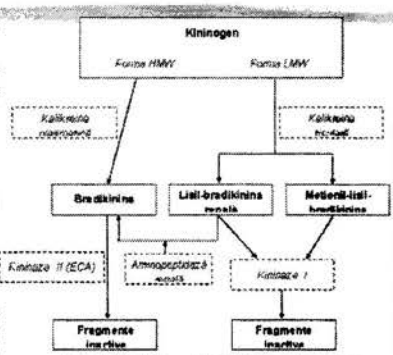
Inhibitori ai activității reninei
Enalkiren, Remikiren, Aliskiren

- Mecanism de acțiune: supresie marcată a activității reninei plasmatice și a concentrației plasmatice de angiotensină II.
- Efecte farmacodinamice: scăderea presiunii arteriale.
- Au o eficiență similară cu IECA și cu antagoniștii AT-R, dar este necesară ameliorarea biodisponibilității lor pe cale orală.

301

2.2. Kininele și sistemul kalikreină-kinină

- Sunt un grup de peptide vasodilatatoare puternice, formate prin acțiunea enzimatică a kalikreinei (kininogenază).
- Acționează pe receptori:
  - B_1 (B_1R) → implicați în inflamație;
  - B_2 (B_2R) → mobilizarea Ca^{2+}, transportul Cl^-, formarea NO și activarea fosfolipazei C, fosfolipazei A_2 și a adenilat-ciclazei.



Legenda: ECA = enzimă de conversie a angiotensinei, HMW = greutate moleculară mare, LMW = greutate moleculară mică

302

Kininele şi sistemul kalikreină-kinină

- Kininele: bradikinina (predomină); lisilbradikinina (kalidina); metionil-lisilbradikinina.
- Efecte biologice
  - vasodilatator arteriolar prin:
    - acţiune directă;
    - acţiune mediată de oxidul nitric sau de prostaglandine (PGE_2, PGI_2);
  - contracţia muşchiului neted de la nivel intestinal, uterin, bronşic, al celulelor endoteliale;
  - stimularea receptorilor nociceptivi;
  - modularea tonusului ductului glandelor pancreatică şi salivare;
  - modulează simptomele inflamaţiei;
  - influenţează maturarea şi motilitatea spermatozoizilor.

303

Influenţarea farmacologică a sistemului kalikreină-kinină Clasificare

- **2.2.1. Inhibarea sistemului kalikreină-kinină:**
  - Inhibitori ai sintezei kininelor: Aprotinina:
  - Antagoniştii competitivi ai B_1R şi B_2R:
    - Neselectivi.
    - Selectivi pe B_2R:
      - Icatibant.
      - WIN 64338, FR 173 657.
  - Acţiunile kininelor mediate prin generarea de PG pot fi blocate nespecific cu inhibitori ai PG – sintetazei, cum ar fi acidul acetilsalicilic (Aspirin®).
- **2.2.2. Stimularea sistemului kalikreină-kinină:**
  - IECA (care blochează degradarea peptidelor).
  - Preparat de kalikreină cu resorbţie lentă (Padutin - Depot®).

304

Influenţarea farmacologică a sistemului kalikreină-kinină

- **Aprotinina**
  - Mecanism de acţiune: inhibă kalikreina, tripsina, prezintă acţiune antifibrinolitică.
  - Indicaţii: pancreatite acute hemoragice, şocul hemoragic; ca antifibrinolitic.
- **Antagoniştii competitivi ai B_1R şi B_2R**
  - Neselectivi: pentru cercetarea efectelor lor ca antiinflamatoare, agenţi antinociceptivi.
  - Selectivi pe B2R: Icatibant: pentru a evalua rolul kininelor în durere, hiperalgezie şi inflamaţie; WIN 64338, FR 173 657: inhibă bronhoconstricţia indusă de bradikinină la cobai şi răspunsul inflamator indus de carrageenan la şobolani.
- **Preparat de kalikreină** cu resorbţie lentă (Padutin-Depot®) - pentru acţiunea vasodilatatoare în gangrena diabetică, degeraturi, plăgi cu tendinţă redusă la vindecare, ocluzii vasculare acute.

305

2.3. Peptidele natriuretice

- Peptide natriuretice: atrial (ANP) – se găseşte în atrii, din creier (BNP) – se găseşte în creier; de tip C (CNP) – se găseşte în creier, celule endoteliale, ovar, uter, epididim.
- Mecanism de acţiune: agonişti pe receptori specifici NPR (natriuretic peptide receptor).
- Efecte farmacodinamice:
  - ❖natriureză prin creşterea filtrării glomerulare şi scăderea reabsorbţiei tubulare a Na^+;
  - ❖efect venodilatator;
  - ❖inhibarea secreţiei de renină, angiotensină II şi aldosteron;
  - ❖efect simpaticolitic.
- In terapie se foloseşte **Nesiritide** (analog sintetic al BNP): Indicat pe termen scurt în tratamentul ICC decompensate acut. Este administrat doar iv. Efecte adverse: hipotensiune arterială, alterarea funcţiei renale, cefalee, tahicardii ventriculare, dureri abdominale.

306

Alte polipeptide endogene - efecte biologice

- **2.4. Peptidul intestinal vasoactiv (VIP):**
  - ❖vasodilatator al vaselor splanhnice, pulmonare, coronare, cerebrale, renale;
  - ❖relaxarea muşchilor netezi de la nivel gastro-intestinal şi traheobronşic;
  - ❖stimularea eliberării de hormon de creştere, prolactină, renină;
  - ❖iniţierea glicogenolizei;
  - ❖excitaţie neuronală.
- **2.5. Substanţa P:** vasodilatator; contracţie a muşchilor netezi de la nivel gastro-intestinal şi traheobronşic; diureză, natriureză, stimularea secreţiei salivare.
- **2.6. Neurotensina:**
  - ❖vasodilataţie, creşterea permeabilităţii vasculare;
  - ❖creşterea secreţiei de hormon pituitar;
  - ❖hiperglicemie;
  - ❖inhibarea secreţiei acide gastrice şi a motilităţii gastrice.

307

Alte polipeptide endogene (continuare)

- **2.7. Endotelinele:**
  - ❖Sunt 2 endoteline: ET-1: exercită efecte vasoactive, promitogene şi de stimulare a proliferării celulare la nivelul celulelor musculare netede vascular, efecte proinflamatorii şi efecte proagregante plachetare. ET-2: efecte vasoactive.
  - ❖În terapie se folosesc antagoniştii receptorilor pentru endotelină – Bosentan: - Antagonist al receptorilor ETA şi ETB.
    - Indicaţii: hipertensiune pulmonară.
    - Efecte adverse: cefalee, edeme periferice, atrofie testiculară, infertilitate masculină. Contraindicaţii: sarcina.
- **2.8. Peptid înrudit genetic cu calcitonina (CGRP).**
- **2.9. Neuropeptid Y** - efecte biologice: vasoconstrictor; creşterea apetitului; deprimare respiratorie.
- **2.10. Sistemul opiopeptidelor endogene** (tratat la capitolul "Opiacee").

308

3. Lipide biologic active şi peptidolipide (eicosanoizi)

- Metaboliți ai acidului arahidonic obținuți pe calea ciclooxigenazei:
  - prostaglandine: PGA → PGJ;
  - tromboxani: TXA, TXB.
- Metaboliți ai acidului arahidonic obținuți pe calea lipoxigenazei:
  - leucotriene: LTA → LTE;
  - lipoxine;
  - hepoxiline.
- Metaboliți ai acidului arahidonic obținuți pe calea epoxigenazei:
  - epoxiprostaglandine;
  - dioli.
- Metaboliți ai acidului arahidonic obținuți sub acțiunea radicalilor liberi:
  - izoprostani.

309

Lipide biologic active şi peptidolipide (eicosanoizi) Efecte farmacodinamice

- Musculatura netedă vasculară:
  - Prostaglandinele:
    - PGA_2, PGE_2 şi PGI_2 (prostaciclina) → dilatatori arteriolari;
    - $PGF_{2\alpha}$ → slab dilatator arteriolar, dar eficient venoconstrictor;
    - PGE_2 şi $PGF_{2\alpha}$ → constrictori ai vaselor ombilicale.
  - Tromboxanii:
    - TXA_2 → puternic constrictor al vaselor ombilicale, vasoconstrictor al vaselor coronare şi renale;
    - TXB_2 → modest vasoconstrictor al vaselor pulmonare.
  - Leucotrienele:
    - LTC_4 şi LTD_4 → slabi vasoconstrictori ai arterei pulmonare şi ai musculaturii netede venoase;
    - LTD_4 → constricție intensă a arterelor coronare; arteriolele cutanate inițial se contractă, apoi se relaxează ca răspuns la LTC_4 şi LTD_4.

310

Lipide biologic active şi peptidolipide (eicosanoizi) Efecte farmacodinamice (continuare)

- Musculatura netedă a aparatului reproductiv:
  - Prostaglandinele: PGE_2 → contractă 1/4 din porțiunea proximală a trompelor uterine, dar relaxează segmentele distale, stimulează contracțiile miometrului; $PGF_{2\alpha}$ → efecte contractile pe toate segmentele, stimulează contracțiile miometrului.
- Musculatura netedă respiratorie:
  - Prostaglandinele: PGE → relaxează musculatura netedă bronşică şi antagonizează răspunsul contractil indus de bradikinină, histamină, acetilcolină şi serotonină; PGI_2 → relaxează musculatura netedă bronhiolară; $PGF_{2\alpha}$ şi PGD_2 → puternice constrictoare ale musculaturii netede bronşice.
  - Tromboxanii: TXA_2 → cel mai puternic eicosanoid bronhoconstrictor.
  - Hepoxiline → contracții slabe, cresc intensitatea contracțiilor produse de histamină.
  - Leucotrienele: LTB_4, LTC_4 şi LTD_4 → constricții marcate.

311

Lipide biologic active şi peptidolipide (eicosanoizi) Efecte farmacodinamice (continuare)

- Musculatura gastro-intestinală:
  - Prostaglandinele: PGE → creşterea concentraţiei bilei, relaxarea sfincterului piloric, contracţie longitudinală şi relaxare circulară a musculaturii netede gastro-intestinale; $PGF_{2\alpha}$ → contractă atât longitudinal, cât şi circular, musculatura netedă; PGI_2 → contractă circular musculatura netedă.
- Acţiuni pe alte ţesuturi:
  - Pentru plachete: TX → induce agregarea.
  - LTC_4 şi LTD_4 → cresc permeabilitatea vasculară la nivelul venulelor postcapilare.
  - Pentru multe celule musculare netede: TX → induce contracţia, PGE_2 → induce relaxare sau contracţie în funcţie de ţesut.
  - În hipotalamus: PGE_2 → activează centrul termoreglator şi induce febra.

312

Lipide biologic active şi peptidolipide (eicosanoizi) Efecte farmacodinamice (continuare)

- Acţiuni pe alte ţesuturi (continuare):
  - La nivelul rinichiului: PGE_2 → stimulează eliberarea de renină, pierderea renală a sodiului, reglează distribuţia renală a fluxului sanguin.
  - Pentru limfocitele timus-dependente, PGE_2 → stimulează sau suprimă proliferarea, în funcţie de subsetul de limfocite.
  - LTB_4 → puternic factor chemotactic pentru neutrofile la nivelul mucoasei colonului, la pacienţii cu boli inflamatorii intestinale.
  - 12-HETE → induce migrarea intradermică a neutrofilelor.
  - LTB_4 → activează un subset al limfocitelor T, care pot suprima specific răspunsurile altor subseturi de limfocite.
  - Acţiunile individuale ale eicosanoizilor pot facilita sau inhiba producţia sau efectele altor eicosanoizi, cu acelaşi situs de acţiune. De exemplu, în unele ţesuturi, LTC_4 şi LTD_4 pot modifica generarea de PG şi TX. La nivelul plămânului uman, PGF2α modifică generarea LT.

313

Lipide biologic active şi peptidolipide folosite în terapie

- 3.1. Analogi de prostaglandine
  - indicaţi în obstetrică-ginecologie:
    - Derivaţi de PGE_1: Gemeprost;
    - Derivaţi de PGE_2: Dinoprostone, Sulprostone;
    - Derivaţi de PGF_{2alfa}: Carboprost, Dinoprost.
  - indicaţi în ulcer peptic:
    - Derivaţi de PGE_1: Misoprostol;
    - Derivaţi de PGE_2: Enprostil, Arbaprostil, Rioprostil.
  - indicaţi în afecţiuni cardiovasculare:
    - Derivaţi de PGE_1: Alprostadil, Prostin;
    - Derivaţi de PGI_2: Epoprostenol, Iloprost.
- 3.2. Antagonişti de leucotriene
  - Inhibitori ai 5-lipoxigenazei: Zileuton;
  - Antagonişti ai receptorilor pentru leucotriene LTD_4: Montelukast, Zafirlukast, Pranlukast.

314

3.1. Analogi de prostaglandine

➢ **Analogi de prostaglandine indicați în obstetrică-ginecologie:**
- ❖ Derivați de:
  - PGE_1: Gemeprost;
  - PGE_2: Dinoprostone, Sulprostone;
  - PGF_{2alfa}: Carboprost, Dinoprost.
- ❖ Indicații:
  - inducerea avortului în trimestrul I și al II-lea de sarcină;
  - delivrare completă în morți fetale;
  - hemoragie postpartum.
- ❖ Efecte adverse:
  - greață, vărsături, diaree, crampe abdominale;
  - analogii de PGE → hipotensiune arterială, tahiaritmii;
  - analogii de PGF_{2alfa} → hipertensiune arterială, bronhoconstricție.

315

Analogi de prostaglandine

➢ **Analogi de prostaglandine indicați în ulcer peptic:**
- ❖ Derivați de:
  - PGE_1: Misoprostol;
  - PGE_2: Enprostil, Arbaprostil, Rioprostil.
- ❖ Mecanism de acțiune: agonist al receptorilor PGE_1 sau PGE_2, stimulează secreția de mucus și bicarbonat.
- ❖ Efecte farmacodinamice: efect citoprotector, inhibarea secreției acide gastrice.
- ❖ Indicații: prevenirea ulcerațiilor induse de AINS sau de stres, gastropatii induse de AINS, la pacienți cu artrită reumatoidă.
- ❖ Efecte adverse:
  - Misoprostol: diaree, crampe abdominale, stimularea contractiilor uterine.
  - Enprostil: diaree.
- ❖ Contraindicații: sarcina.

316

Analogi de prostaglandine

➢ **Analogi de prostaglandine indicați în afecțiuni cardiovasculare:**
- ❖ Derivați de:
  - PGE_1: Alprostadil, Prostin;
  - PGI_2: Epoprostenol, Iloprost.
- ❖ Indicații:
  - Alprostadil → persistență de canal arterial, arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare, sindrom Raynaud;
  - Prostin → tulburări de erecție;
  - Epoprostenol → arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare;
  - Iloprost → arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare, sindrom Raynaud.
- ❖ Efecte adverse: hipotensiune arterială, tahiaritmii.

➢ **Analogi de prostaglandine indicați în glaucom:**
- ❖ Derivați de $PGF_{2\alpha}$: Latanoprost, Travoprost, Bimatoprost.

317

Cromoglicat de sodiu

- Mecanisme de acțiune:
  - inhibarea eliberării de Histamină și de leucotriene din mastocitele sensibilizate;
  - blocarea influxului transmembranar de calciu provocat de interacțiunea anticorp IgE - antigen la suprafața mastocitelor;
  - fosforilarea unei proteine specifice sau inhibarea fosfodiesterazei cu creșterea concentrației intracelulare de AMPc;
  - alterarea funcției canalelor de Cl^- din membrana celulară, inhibând, astfel, activarea celulară;
  - interferă cu efectele factorului de agregare plachetară (PAF).
- Prezintă specificitate de acțiune pe organ, deoarece inhibă selectiv anafilaxia pulmonară la om și la primate, fără a o inhiba și pe cea cutanată.

264

Cromoglicat de sodiu (continuare)

- Farmacocinetică:
  - este o sare disodică a acidului cromoglicic, stabilă, dar foarte insolubilă → este slab absorbit la nivelul tractului gastro-intestinal;
  - se administrează topic, prin:
    - inhalația unei pulberi fine;
    - ca suspensie în aerosoli presurizați dozați;
    - ca soluție aerosolizată;
  - se elimină nemodificat prin bilă și urină, salivă.
- Administrare: cu 1-2 ore înaintea expunerii la alergen.
  - Uneori sunt necesare 3-4 săptămâni de tratament pentru a obține eficiență terapeutică.

265

Cromoglicat de sodiu (continuare)

- Indicații → numai în scop profilactic în:
  - astm bronșic;
  - rinite alergice;
  - conjunctivite alergice;
  - alergii alimentare.
- Reacții adverse:
  - rar întâlnite: dermatite reversibile, urticarie;
  - miozite;
  - infiltrate pulmonare cu eozinofile;
  - artralgii;
  - disurie; greață, gust neplăcut, gastro-enterite;
  - foarte rar: bronhospasm trecător, tuse, wheezing.

266

3.2. Antagonişti de leucotriene

- Clasificare: - **Inhibitori ai 5-lipoxigenazei: Zileuton;**
  - **Antagonişti ai receptorilor pentru leucotriene LTD_4: Montelukast, Zafirlukast, Pranlukast.**
- Mecanisme de acţiune:
  - Zileuton → prin inhibarea 5-lipoxigenazei → inhibarea producţiei de leucotriene bronhospastice (LTC_4, LTD_4), dar şi de LTB_4 care au rol chemotactic şi de activare pentru leucocitele de la nivelul mucoasei bronşice;
  - Montelukast, Zafirlukast, Pranlukast → inhibarea receptorilor pentru leucotriene LTD_4.
- Indicaţii: tratament de fond al astmului bronşic indus de efort sau indus de antigene; Montelukast, Zafirlukast sunt eficiente şi în astm indus de acidul acetilsalicilic.
- Efecte adverse: Montelukast, Zafirlukast → reacţii alergice (reacţii cutanate, angioedem, anafilaxie), cefalee, insomnie, tulburări gastro-intestinale.

318

Influențarea farmacologică a sistemului cardiovascular

1. Tonice cardiace

2. Antiaritmice

3. Grupe de agenți activi farmacologic indicați în tratamentul afecțiunilor ischemice miocardice

4. Grupe de agenți activi farmacologic indicați în tratamentul tulburărilor de metabolism lipidic

5. Grupe de agenți activi farmacologic indicați în tratamentul hipertensiunii arteriale

6. Grupe de agenți activi farmacologic indicați în tratamentul insuficienței cardiace cronice

7. Grupe de agenți activi farmacologic indicați în tratamentul afecțiunilor vaselor periferice

1. Tonice cardiace

➢ **1.1. Glicozizi cardiotonici:**

- ❖cu acțiune rapidă și de scurtă durată: Digoxin, Metildigoxina, Lanatosid, Deslanoside, Strofantina G (Ouabaina);
- ❖cu acțiune lentă și de lungă durată: Digitoxina, Pulberea de frunze de digitală, Acetildigitoxina.

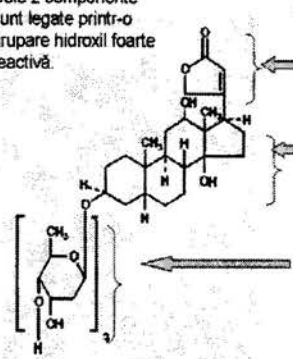
➢ **1.2. Alte substanțe cu efect inotrop pozitiv:**

- ❖Inhibitori de fosfodiesteraze:
  - neselectivi: Teofilina, Cafeina;
  - selectivi: - Bipiridine: Amrinona, Milrinona;
    - Benzimidazoli: Sulmazole, Pimobendan;
    - Imidazoli: Enoximona;
    - Alte: Vesnarinona;
- ❖Stimulanți ai receptorilor β-adrenergici: Dopamina; Isoproterenol; Dobutamină, Prenalterol.
- ❖Glucagon.

320

Glicozizi cardiotonici - structură

Cele 2 componente sunt legate printr-o grupare hidroxil foarte reactivă.



➢ Structură → 2 componente esențiale:

- ❖Aglicon (genină) → are 2 părți:
  - Inel lactonic nesaturat → esențial pentru efectele farmacodinamice.
  - Nucleu ciclopentanoperhidrofenantrenic (structură similară cu hormonii steroizi și acizii biliari) → explică medierea estrogenică periferică și centrală.
- ❖Oza (parte a moleculei alcătuită din 1- 4 molecule de zahăr) este esențială pentru proprietățile farmacocinetice și pentru specificitatea de acțiune.

321

Glicozizi cardiotonici - surse şi mecanisme de acţiune

- Surse de glicozizi cardiotonici:
  - plante: *Digitalis lanata, Digitalis purpurea, Strofantus kombe, Strofantus gratus*;
  - glande din pielea unor broaşte → bufadienolide.
- Mecanisme de acţiune:
  - inhibarea Na^+/K^+-ATP-azei membranare (a celulelor miocardice, dar şi a altor celule excitabile: neuroni, muşchi neted), ceea ce determină creşterea concentraţiei de Ca^{2+} liber în citoplasmă;
  - activarea canalelor de Ca^{2+} voltaj-dependente;
  - stimularea eliberării de Ca^{2+} din reticulul sarcoplasmic.

322

Glicozizi cardiotonici - efecte farmacodinamice

- Efecte cardiace:
  - efecte mecanice: inotrop pozitiv, tonotrop pozitiv;
  - efecte electrice:
    - directe:
      - precoce, o scurtă prelungire a potenţialului de acţiune, urmată de o perioadă de scurtare a acestuia, în special în faza de platou; scăderea potenţialului de acţiune este probabil rezultatul creşterii conductanţei potasiului, care este cauzată de creşterea calciului intracelular;
    - indirecte:
      - la doze terapeutice: efecte de tip parasimpatic cu efect cronotrop negativ, dromotrop negativ, batmotrop pozitiv;
      - la doze toxice: efecte de tip simpatic cu extrasistole atrio-ventriculare, fibrilaţie atrială şi ventriculară.
- Efecte extracardiace: efect slab diuretic, normalizarea tensiunii arteriale.

323

Glicozizi cardiotonici – farmacocinetica

- Absorbţie după administrare p.o.: Lanatozid C – absorbţie foarte slabă; Digoxin - în proporţie de 50%; Digitoxina - 90%. Strofantina G se administrează numai iv. Dacă se administrează concomitent cu chimioterapice antibacteriene (de exemplu, Eritromicina) → efecte toxice (prin creşterea biodisponibilităţii). Dacă se administrează concomitent cu colestiramina, antiacide → scade absorbţia.
- Distribuţie: ficat, rinichi, muşchi scheletic. Doar 1% se acumulează la nivel cardiac.
- Legare de proteinele plasmatice: Strofantina – nu se leagă; Lanatozid C: în proporţie redusă; Digoxin: 50%; Digitoxina: în proporţie mare.
- Metabolizare hepatică: Digoxin – 10%, Digitoxina – 90%.
- Digitalicele cu acţiune lentă si de lungă durată, administrate p.o., prezintă circuit entero-hepatic.
- Eliminare la nivel renal: Digoxin – 90%, Digitoxina – 10%.
- Prezintă fenomen de cumulare. După ultima doză, efectul se menţine: foarte puţin - Strofantina G, Lanatosid C; 6-7 zile - Digoxin; 14 zile - Digitoxină.

324

Glicozizi cardiotonici – indicaţii şi efecte adverse

- Indicaţii: insuficienţă cardiacă; fibrilaţie atrială, flutter atrial.
- Efecte adverse:
  - cardiace (depolarizare tardivă precoce, bigeminism, bradicardie, bloc atrio-ventricular), dar, la doze toxice, apar tahicardie atrială cu bloc, tahicardie ventriculară, fibrilaţie ventriculară (au la bază un dezechilibru ionic: hipopotasemie, hipomagneziemie, hipercalcemie);
  - digestive: anorexie, greaţă, vărsături, dureri abdominale, efecte prokinetice, cu diaree;
  - renale: la doze toxice → oligurie, anurie;
  - endocrine: ginecomastie, sindrom amenoree-galactoree;
  - la nivelul SNC: sedare, cefalee, vertij, dezorientare, halucinaţii (halou luminos în jurul obiectelor, linii luminoase în zig-zag); agitaţie, tremor, convulsii.
- În caz de supradozare a Digoxinului: antidot → anticorpi specifici antidigoxină (fragmente Fab).

325

Glicozizi cardiotonici – contraindicaţii

- bradicardie, tahicardie ventriculară, bloc atrio-ventricular;
- insuficienţă hepatică sau renală;
- miocardite, pericardite; stenoză mitrală;
- asocierea cu medicamente:
  - care determină efect inotrop negativ (beta-blocante adrenergice, blocante de canale de calciu);
  - care scad clearance-ul renal (Chinidina);
  - care scad eliminarea renală (Amiodarona, Propafenona);
  - care determină hiperkaliemii (inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, diuretice economisitoare de K^+, agonişti competitivi ai receptorilor pentru aldosteron);
  - diuretice tiazidice;
  - care scad absorbţia (Colestiramină, antiacide);
  - preparate cu calciu;
  - Eritromicină.

326

Amrinona şi Milrinona

- Mecanisme de acţiune:
  - inhibarea Na^+/K^+-ATP-azei;
  - inhibarea 3-fosfodiesterazei PDE-3;
  - creşterea influxului de calciu în timpul potenţialului de acţiune.
- Efecte farmacodinamice:
  - efect inotrop pozitiv (Milrinona prezintă efect inotrop pozitiv mai intens decât Amrinona);
  - vasodilataţie arteriolară; creşterea fluxului sanguin renal şi a filtrării glomerulare; scăderea presiunii capilare pulmonare.
- Indicaţii: insuficienţa cardiacă congestivă severă, care nu răspunde la altă terapie.
- Efecte adverse: aritmii supraventriculare şi ventriculare, hipotensiune arterială; trombocitopenie reversibilă; hepatotoxicitate, nefrotoxicitate; reducerea sensibilităţii gustative şi olfactive.

327

2. Antiaritmice
Clasificare

- CLASA I (blocante ale canalelor de sodiu voltaj-dependente):
  - Subclasa IA (de tip "chinidinic"): Chinidina; Procainamida; Disopiramida; Ajmalina; Aprindina;
  - Subclasa IB (de tip "lidocainic"): Lidocaina; Mexiletin; Fenitoin; Tocainida;
  - Subclasa IC: Propafenona; Flecainida; Encainida; Lorcainida; Indecainida; Moricizina; Cibenzolina;
- CLASA a II-a (blocante competitive ale receptorilor β-adrenergici semiselective $\beta_1\beta_2$ sau selective β_1, cu sau fără ASI);
- CLASA a III-a (blocante ale canalelor de K^+): Amiodarona; Bretilium; Ibutilida; Dofetilida; Clofilium; Pranolium; Sotalol (cu mecanism adiţional de clasă a II-a);

328

Antiaritmice
Clasificare (continuare)

- CLASA a IV-a (blocante ale canalelor de calciu, cu excepţia celor selective vasculare);
- CLASA a V-a (agenţi farmacologici cu structuri variate şi mecanisme diferite de realizare a efectului antiaritmic): Adenozină; Săruri de magneziu; Digitalice.

329

Clasa I antiaritmice: subclasa IA

- Subclasa IA (de tip "chinidinic"): Chinidina; Procainamida; Disopiramida; Ajmalina; Aprindina.
- Mecanism de acţiune: blocarea canalelor de Na^+ prin legare preferenţial de forma activă a canalului ionic (ambele porţi, "h" şi "m", sunt deschise; membrana este depolarizată).
- Efecte electrofiziologice:
  - deprimarea moderată a fazei 0 a potenţialului de acţiune;
  - creşterea duratei potenţialului de acţiune;
  - creşterea duratei intervalului QT;
  - scăderea vitezei de conducere atrioventriculară şi intraventriculară
  - prelungirea perioadei refractare;
  - scăderea automatismului centrilor terţiari;
  - scăderea contractilităţii miocardului.

330

Clasa I antiaritmice: subclasa IA (continuare)

- Indicaţii:
  - tahiaritmii supraventriculare: TPSV, flutter atrial, fibrilaţie atrială;
  - aritmii ventriculare: tahicardie ventriculară, extrasistole ventriculare simptomatice, prevenirea fibrilaţiei ventriculare.
- Efecte adverse:
  - risc proaritmogen: torsada vârfurilor, blocuri atrio-ventriculare, sinoatriale, intraventriculare;
  - insuficienţă ventriculară stângă;
  - efecte anticolinergice tahicardizante în fibrilaţie atrială şi flutter atrial;
  - Procainamida → sindrom autoimun de tip lupus eritematos sistemic.

331

Clasa I antiaritmice: subclasa IB

- Subclasa IB (de tip "lidocainic"): Lidocaina; Mexiletin; Fenitoin; Tocainida
- Mecanism de acţiune: blocarea canalelor de Na^+ prin legare la canalul ionic în forma inactivă (poarta "m" este deschisă, "h" este închisă; membrana este depolarizată).
- Efecte electrofiziologice:
  - scăderea duratei potenţialului de acţiune;
  - scurtarea perioadei refractare;
  - scăderea automatismului centrilor terţiari;
  - nu influenţează durata intervalului QT, viteza de conducere atrioventriculară şi intraventriculară, contractilitatea miocardului.
- Indicaţii:
  - aritmii ventriculare:
    - tahicardie ventriculară;
    - extrasistole ventriculare simptomatice;
    - prevenirea fibrilaţiei ventriculare.

332

Clasa I antiaritmice: subclasa IB (continuare)

- Lidocaina este medicaţie de electie pentru aritmii ventriculare.
- Efecte adverse:
  - Tocainida: tremor, voalarea vederii, letargie;
  - Fenitoin: efecte cardio-vasculare (hipotensiune arterială, aritmii);
  - Mexiletine: tremor, voalarea vederii, letargie, greaţă;
  - Moricizine: vertij, greaţă, aritmii.

333

Clasa I antiaritmice: subclasa IC

- Subclasa IC: Propafenona; Flecainida; Encainida; Lorcainida; Indecainida; Moricizina; Cibenzolina.
- Mecanism de acţiune: blocarea canalelor de Na^+, cu efecte minime pe repolarizare, fără efecte antimuscarinice.
- Efecte electrofiziologice:
  - deprimarea fazei 0 a potenţialului de acţiune;
  - nu influenţează durata potenţialului de acţiune, durata intervalului QT;
  - scăderea vitezei de conducere atrioventriculară şi intraventriculară
  - prelungirea perioadei refractare;
  - scăderea automatismului centrilor terţiari;
  - scăderea contractilităţii miocardului;
  - influenţă minimă sau nu influenţează repolarizarea.

334

Clasa I antiaritmice: subclasa IC (continuare)

- Indicaţii:
  - aritmii ventriculare severe (tahicardie ventriculară, fibrilaţie ventriculară);
  - aritmii supraventriculare (de exemplu, fibrilaţie atrială refractară la alte tratamente).
- Efecte adverse:
  - risc proaritmogen: blocuri atrio-ventriculare, blocuri fasciculare;
  - insuficienţă ventriculară stângă.

335

Clasa a II-a antiaritmice

- Mecanism de acţiune: blocarea receptorilor beta-adrenergici.
- Efecte electrofiziologice:
  - scăderea duratei potenţialului de acţiune;
  - nu influenţează durata intervalului QT;
  - scăderea contractilităţii miocardului;
  - scăderea automatismului nodulului sinusal;
  - scăderea vitezei de conducere atrioventriculară, dar nu influenţează viteza de conducere intraventriculară;
  - prelungirea perioadei refractare;
  - scăderea automatismului centrilor terţiari.
- Indicaţii:
  - tahicardii sinusale, tahiaritmii supraventriculare, prevenirea TPSV;
  - extrasistole ventriculare;
  - profilaxia fibrilaţiei ventriculare.

336

Clasa a III-a antiaritmice

- CLASA a III-a (blocante ale canalelor de K^+): Amiodarona; Bretilium; Ibutilida; Dofetilida; Clofilium; Pranolium; Sotalol (cu mecanism adiţional de clasă a II-a);
- Mecanism de acţiune: blocarea canalelor de K^+ şi blocarea canalelor rapide pentru Na^+ (inactive în cursul repolarizării).
- Efecte electrofiziologice:
  - creşterea duratei potenţialului de acţiune;
  - creşterea duratei intervalului QT;
  - scăderea automatismului nodulului sinusal;
  - scăderea vitezei de conducere atrioventriculară, fără influenţarea vitezei de conducere intraventriculară;
  - prelungirea perioadei refractare;
  - scăderea automatismului centrilor terţiari;
  - nu influenţează contractilitatea miocardului;
  - prelungirea repolarizării.

337

Clasa a III-a antiaritmice (continuare)

- Indicaţii:
  - prevenirea şi combaterea aritmiilor prin reintrare sau prin creşterea automatismului (TPSV, tahicardii paroxistice ventriculare, fibrilaţie atrială, flutter atrial);
  - tahicardii paroxistice ventriculare şi fibrilaţie ventriculară rezistente la alte terapii.
- Efecte adverse:
  - hipotensiune arterială → Bretilium;
  - blocarea receptorilor beta-adrenergici → Sotalol;
  - efecte proaritmogene.

338

Clasa a IV-a antiaritmice (continuare)

- Indicaţii:
  - tahicardii paroxistice supraventriculare prin reintrare;
  - fibrilaţie atrială, flutter atrial.
- Efecte adverse:
  - bloc atrio-ventricular, bradicardii sinusale (cu excepţia celor selective pe canalele de Ca^{2+} ale musculaturii netede vasculare);
  - deprimarea contractilităţii miocardice (cu excepţia celor selective pe canalele de Ca^{2+} ale musculaturii netede vasculare);
  - hipotensiune arterială (cu excepţia celor selective pe canalele de Ca^{2+} ale miocardului).
- Verapamil este de elecţie în TPSV.

339

Clasa a IV-a antiaritmice

- Mecanism de acţiune: blocarea canalelor de Ca^{2+}.
- Efecte electrofiziologice:
  - ❖scurtarea duratei potenţialului de acţiune;
  - ❖nu influenţează durata intervalului QT;
  - ❖scăderea automatismului nodulului sinusal;
  - ❖scăderea conducerii atrioventriculare, dar nu influenţează conducerea intraventriculară;
  - ❖scăderea contractilităţii miocardului (cu excepţia celor selective pe canalele de Ca^{2+} ale musculaturii netede vasculare);
  - ❖prelungirea perioadei refractare;
  - ❖nu influenţează automatismul centrilor terţiari.

340

Clasa a V-a antiaritmice

- Adenozina
  - ❖Mecanism de acţiune: agonist al receptorilor purinergici:
    - *cardiaci:* efecte cronotrop şi dromotrop negative, efectul inotrop negativ nu are semnificaţie clinică;
    - *vasculari:* vasodilataţie.
  - ❖Indicaţii:
    - de electie în TPSV;
    - tahicardii ventriculare.
- Sulfatul de magneziu
  - ❖Indicaţii: de electie în torsada vârfurilor.

341

3. Grupe de agenţi activi farmacologic indicaţi în tratamentul ischemiei miocardice

- **Tratamentul crizei de angină pectorală** (substanţe cu acţiune imediată, dar de scurtă durată): nitraţi şi nitriţi.
- **Tratament de întreţinere** (substanţe cu acţiune lentă şi prelungită):
  - ❖nitraţi şi alţi compuşi cu acţiune similară (Molsidomine, Nicorandil);
  - ❖β-blocante adrenergice;
  - ❖blocante ale canalelor de calciu;
  - ❖alte structuri: - medicaţie metabolică: Trimetazidina;
    - coronarodilatatoare: Carbocromen; Metilcromona; Amiodarona.
  - ❖Antiagregante plachetare: Acid acetilsalicilic; Dipiridamol; Ticlopidine; Clopidogrel, Abciximab; Eptifibatida. (vor fi prezentate la capitolul "Influenţarea farmacologică a sângelui")

342

Trimetazidina

- Mecanisme de acţiune:
  - modulator metabolic: reduce oxidarea acizilor graşi liberi şi creşte oxidarea glucozei;
  - blocarea neselectivă de canale de Na^+;
  - scăderea producerii de radicali liberi;
  - reduce nivelul de Cu-Zn-superoxid-dismutază.
- Indicaţii:
  - profilaxia anginei pectorale;
  - tratament simptomatic al vertijului, sindrom Menière;
  - afecţiuni vasculare corioretiniene.
- Efecte adverse: rar (<1%) dureri epigastrice, greaţă, prurit, cefalee.

343

4. Grupe de agenţi activi farmacologic indicaţi în tratamentul tulburărilor de metabolism lipidic

- **4.1. Inhibitoare ale aportului exogen de colesterol:**
  - 4.1.1. Răşini schimbătoare de ioni: Colestiramina, Colestipol;
  - 4.1.2. Ezetimib.
- **4.2. Inhibitori ai biosintezei colesterolului:**
  - 4.2.1. Inhibitori de HMG-CoA reductază: Lovastatina, Simvastatina, Pravastatina, Fluvastatina, Atorvastatina, Rosuvastatina, Cerivastatina, Mevastatin, Pitavastatin;
  - 4.2.2. Fibraţi: Clofibrat, Fenofibrat, Bezafibrat, Gemfibrozil, Ciprofibrat, Clinofibrate, Tocofibrate, Simfibrate, Pirifibrate;
  - 4.2.3. Grupul niacinei: Acidul nicotinic, Nicotinamida, Xantinol nicotinat, Acipimox.
- **4.3. Alte hipolipemiante:** Probucol; Neomicina; estrogeni; Dextrotiroxina; acizi graşi de tip omega-3.

344

4.1. Inhibitoare ale aportului exogen de colesterol: 4.1.1. Răşini schimbătoare de ioni Colestiramina şi Colestipol

- Sunt răşini polimerice schimbătoare de ioni.
- Mecanism de acţiune: leagă acizii biliari în lumenul intestinal şi împiedică reabsorbţia lor.
- Farmacocinetică: nu se absorb din tubul digestiv, nu sunt degradate de enzimele digestive.
- Efecte farmacodinamice:
  - creşterea eliminării prin fecale a acizilor biliari;
  - reducerea colesterolului total şi a LDL-colesterol;
  - creşterea moderată a VLDL şi trigliceridelor la pacienţii cu hipertrigliceridemii sau la cei cu LDL crescute.

345

Nedocromil

- Este derivat de acid cromoglicic, folosit sub formă de sare sodică.
- Mecanism molecular de acțiune și efecte farmacodinamice similare cu ale Cromoglicatului de sodiu, dar cu o intensitate mult mai mare. În plus, are și un important efect de inhibare a tusei.
- Indicații → numai în scop profilactic în:
  - ❖ astm bronșic;
  - ❖ rinite alergice;
  - ❖ conjunctivite alergice.
- Compusul reduce necesarul de glucocorticoizi sistemici, atunci când se administrează în terapie asociată cu aceștia.
- Reacții adverse: cefalee; gust amar, greață; disconfort abdominal.
  - ❖ Aceste reacții sunt de obicei minore și prezintă un caracter tranzitoriu.

267

1.1.4. Antagoniști ai histaminei Clasificare

- **Antagoniști fiziologici ai histaminei:** adrenalina, NA.
- **Antagoniști competitivi ai receptorilor pentru histamină:**
  - ❖ Antagoniști competitivi ai receptorilor H_1 (antihistaminice de tip anti-H_1):
    - Generația I:
      - Etanolamine: Carbinoxamina, Difenhidramina, Doxylamina, Dimenhydrinate;
      - Imidazoline: Antazoline;
      - Etilamindiamine: Tripelenamine, Pyrilamina;
      - Etilendiamine: Cloropiramina;
      - Derivați piperazinici: Hidroxizin, Cyclizine, Meclizin;
      - Alchilamine: Clorfeniramin, Brompheniramine;
      - Derivati fenotiazinici: Prometazina, Proclorperazina, Tietilperazina, Alimemazina;

268

Antagoniști ai histaminei Clasificare (continuare)

      - Alte antihistaminice de tip anti-H_1: Ciproheptadina, Phenindamine, Clemastina, Clorfenoxamina, Dimetinden, Bamipine, Ketotifen.
    - Generația a II-a:
      - Derivați piperidinici:
        - » Loratadina și metabolitul său, Desloratadina;
        - » Terfenadina și metabolitul său, Fexofenadina;
        - » Astemizol;
      - Derivați piperazinici:
        - » Cetirizina și enantiomerul său, Levocetirizina;
      - Derivați fenotiazinici: Mequitazina;
      - Alte structuri: Azelastin, Mizolastina.
  - ❖ Antagoniști competitivi ai receptorilor H_2 (antihistaminice de tip anti-H_2): Cimetidina, Ranitidina, Nizatidina, Famotidina.

269

Răşini schimbătoare de ioni
Colestiramina şi Colestipol

- Indicaţii:
  - hiperlipoproteinemii cu LDL crescute în plasmă: hipercolesterolemie primară (hiperlipidemie de tip IIa şi IIb), hipercolesterolemie familială;
  - colestaze şi acumulări de săruri biliare;
  - intoxicaţia cu digitalice.
- Efecte adverse:
  - tulburări digestive (greaţă, inapetenţă, steatoree, epigastralgii, flatulenţă, constipaţie);
  - creşteri moderate ale trigliceridelor.
- Contraindicaţii:
  - asocierea cu glicozizii digitalici, tiazide, Warfarina, Tetraciclina, Vancomicina, Tiroxina, săruri de fier, Acid folic, Fenilbutazona, Acidul acetilsalicilic.
  - sarcină.

346

4.1.2. Alte inhibitoare ale aportului exogen de colesterol
Ezetimib

- Efecte farmacodinamice: inhibarea absorbţiei intestinale de colesterol şi a sterolilor vegetali.
- Indicaţii: se asociază cu statine în hipercolesterolemii familiale.
- Efecte adverse: cefalee, astenie, durerii abdominale, diaree.
- Contraindicaţii: sarcină, alăptare; afecţiune hepatică în evoluţie.

347

4.2. Inhibitori ai biosintezei colesterolului:
4.2.1. Inhibitori de HMG-CoA reductază

- Reprezentate de: Lovastatina, Simvastatina, Pravastatina, Fluvastatina, Atorvastatina, Rosuvastatina, Cerivastatina, Mevastatin, Pitavastatin.
- Mecanism de acţiune:
  - inhibarea 3-hidroxi-3-metilglutaril–Coenzima A reductazei (HMG-CoA) (enzima catalizează transformarea HMG-CoA în acid mevalonic care se va transforma ulterior în colesterol).
- Efecte farmacodinamice:
  - scăderea sintezei hepatice de colesterol (ceea ce are drept rezultat creşterea sintezei de receptori pentru LDL-Col, creşterea clearance-ului pentru LDL-Col, reducerea LDL-Col);
  - reducerea apolipoproteinei B;
  - scădere moderată a trigliceridelor plasmatice;
  - creştere uşoară a HDL-Col.

348

Inhibitori de HMG-CoA reductază: Lovastatina, Simvastatina, Pravastatina, Fluvastatina, Atorvastatina, Rosuvastatina, Cerivastatina, Mevastatin, Pitavastatin

- Farmacocinetică:
  - absorbţia este redusă de prezenţa alimentelor: pentru Fluvastatină şi Pravastatină;
  - administrarea trebuie realizată seara;
  - efect important al primului pasaj hepatic;
  - metabolizare: hepatică (toate se transformă în metaboliţi activi); Lovastatina şi Simvastatina sunt promedicamente;
  - eliminare: în principal, prin bilă şi fecale.
- Indicaţii:
  - hiperlipoproteinemii cu LDL crescute în plasmă:
    - hipercolesterolemie primară (hiperlipidemie de tip II);
    - hipercolesterolemie familială (hiperlipidemie de tip IIa şi IIb);
  - sindrom dislipidemic din DZ;
  - cardiopatie ischemică asociată cu hipercolesterolemie moderată sau severă.

349

Inhibitori de HMG-CoA reductază: Lovastatina, Simvastatina, Pravastatina, Fluvastatina, Atorvastatina, Rosuvastatina, Cerivastatina, Mevastatin, Pitavastatin

- Efecte adverse:
  - tulburări digestive (greaţă, anorexie, crampe abdominale);
  - rash cutanat, prurit;
  - hepatotoxicitate;
  - miozită care poate evolua spre rabdomioliză (dependentă de doză): risc crescut de miozită în cazul administrării concomitente cu macrolide, Ciclosporină, Gemfibrozil, Clofibrat sau Niacină.
- Contraindicaţii:
  - sarcină, alăptare;
  - copii;
  - afecţiuni hepatice evolutive.

350

4.2.2. Fibraţi: Clofibrat, Fenofibrat, Bezafibrat, Gemfibrozil, Ciprofibrat, Clinofibrate, Tocofibrate, Simfibrate, Pirifibrate

- Mecanisme de acţiune:
  - stimularea activităţii lipoprotein-lipazei;
  - inhibarea sintezei hepatice de VLDL.
- Efecte farmacodinamice:
  - scăderea sintezei hepatocitare de colesterol şi VLDL (şi, astfel, de trigliceride); creşterea clearance-ului plasmatic al VLDL;
  - reducerea uşoară a LDL-Col;
  - creşterea uşoară a HDL-Col;
  - efect antiagregant plachetar;
  - Fenofibrat are şi efect uricozuric.
- Farmacocinetică:
  - absorbţie foarte bună din intestin;
  - legare de proteinele plasmatice: aproape exclusiv de albumine;
  - metabolizare: hepatică;
  - eliminare: predominant prin urină, în proporţie redusă prin fecale.

351

Fibraţi: Clofibrat, Fenofibrat, Bezafibrat, Gemfibrozil, Ciprofibrat, Ciprofibrate, Tocofibrate, Simfibrate, Pinfibrate

- Indicaţii:
  - ❖ hiperlipoproteinemii de tip III (disbetalipiproteinemie);
  - ❖ hiperlipoproteinemii de tip IV (hipertrigliceridemie familială);
  - ❖ hiperlipoproteinemii de tip V (hipertrigliceridemie mixtă);
  - ❖ hiperlipidemie familială combinată (hiperlipidemie de tip IIa şi IIb, IV).
- Efecte adverse:
  - ❖ tulburări dispeptice;
  - ❖ alopecie;
  - ❖ hepatotoxicitate;
  - ❖ miozită (în special, la cei cu insuficienţă renală);
  - ❖ leucopenie;
  - ❖ Clofibrat: litiază biliară colesterolică.
- Contraindicaţii: sarcină, alăptare; copii; insuficienţă hepatică sau renală; litiază biliară preexistentă; alcoolici.

352

4.2.3. Grupul niacinei
Acidul nicotinic

- Mecanism de acţiune: inhibarea lipolizei în ţesutul adipos.
- Efecte farmacodinamice:
  - ❖ efecte hipolipemiante prin:
    - scăderea sintezei hepatice de VLDL şi LDL, deci, a trigliceridelor şi colesterolului;
    - creştere uşoară a HDL-Col;
  - ❖ efecte vasodilatatoare;
  - ❖ efecte antiaterogene prin:
    - stimularea activatorului tisular al plasminogenului;
    - reducerea concentraţiei plasmatice de fibrinogen.
- Indicaţii:
  - ❖ hipertrigliceridemie familială, hipercolesterolemie familială;
  - ❖ hiperlipoproteinemii de tip V.

353

Grupul niacinei
Nicotinamida, Xantinol nicotinat, Acipimox

- **Nicotinamida (vitamina PP)**
  - ❖ Efecte farmacodinamice: efecte hipolipemiante, efecte vasodilatatoare;
  - ❖ Indicaţii:
    - scorbut,
    - hipolipemiant în dislipidemii,
    - tulburări de irigaţie circulatorie periferică, cerebrală, retiniană sau din sfera ORL.
- **Xantinol nicotinat**
  - ❖ Efecte farmacodinamice: efecte hipolipemiante, efecte vasodilatatoare;
  - ❖ Indicaţii: tulburări de irigaţie circulatorie periferică, cerebrală, retiniană sau din sfera ORL.
- **Acipimox**
  - ❖ Efecte farmacodinamice: efecte hipolipemiante prin scăderea sintezei hepatice de colesterol şi de trigliceride;
  - ❖ Indicaţii: hipertrigliceridemie familială, hipercolesterolemie familială.

354

Grupul niacinei
Acidul nicotinic, Nicotinamida, Xantinol nicotinat, Acipimox

- Efecte adverse:
  - tulburări digestive (greaţă, anorexie, crampe abdominale, diaree);
  - tulburări vasomotorii (congestie cutanată intensă, prurit);
  - creşterea transaminazelor, a glicemiei şi al nivelului plasmatic al acidului uric.
- Contraindicaţii:
  - sarcină;
  - insuficienţă hepatică severă;
  - diabet zaharat;
  - gută.
- Acipimox prezintă mai puţine efecte adverse, dar este mai puţin eficient ca hipolipemiant.

355

4.3. Alte hipolipemiante

- Probucol
  - Efecte farmacodinamice:
    - reduce colesterolul total (atât LDL-Col, cât şi HDL-Col);
    - nu influenţează trigliceridele plasmatice;
    - proprietăţi antioxidante (blochează oxidarea acizilor graşi din constituţia LDL, reduce încorporarea lor în macrofage).
  - Farmacocinetică: rămâne în organism câteva luni după oprirea administrării.
  - Indicaţii: hipercolesterolemie pură (hiperlipidemie de tip IIa).
  - Efecte adverse: tulburări digestive (greaţă, crampe abdominale); reacţii alergice; alungirea QT cu risc de aritmii.
  - Contraindicaţii: sarcină, alăptare, copii.
- Neomicina → produce o scădere moderată a nivelurilor LDL.
- Dextrotiroxina (analog sintetic al L-tiroxinei) → creşte excreţia sterolului neutru şi oxidarea colesterolului la acizii biliari şi induce receptori LDL pe membranele celulare.

356

5. Grupe de agenţi activi farmacologic indicaţi în tratamentul hipertensiunii arteriale - tratamentul de fond al HTA

- **5.1. Diuretice.**
- **5.2. Agenţi simpaticolitici:**
  - antagonişti ai receptorilor adrenergici:
    - antagonişti ai receptorilor α-adrenergici;
    - antagonişti ai receptorilor β-adrenergici;
  - blocant α_1 postsinaptic şi stimulant α_2 presinaptic: Urapidil;
  - neurosimpaticolitice.
- **5.3. Inhibitori ai producţiei sau activităţii angiotensinei:**
  - antagonişti competitivi ai receptorilor angiotensinei II;
  - inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei.
- **5.4. Blocate ale canalelor de calciu.**
- **5.5. Vasodilatatoare directe**: Hidralazina; Dihidralazina; Minoxidil; Diazoxid.
- **5.6. Antagonişti ai receptorilor 5-HT_{1C} şi $_{5HT2}$**: Ketanserina.

357

Grupe de agenţi activi farmacologic indicaţi în tratamentul hipertensiunii arteriale - tratamentul de urgenţă în HTA

- **Urgenţe majore** (cu risc vital) → administrată i.v.:
  - Furosemid → debutul acţiunii în 15 minute;
  - Nitroglicerină → debutul acţiunii în 2-5 minute;
  - Enalapril → debutul acţiunii în 15 minute;
  - Nicardipină → debutul acţiunii în 5-10 minute;
  - Propranolol → debutul acţiunii în 1-2 minute;
  - Labetalol → debutul acţiunii în 5-10 minute;
  - Nitroprusiat de sodiu → debutul acţiunii: instantaneu;
  - Diazoxid → debutul acţiunii în 1-5 minute;
  - Ketanserină → debutul acţiunii în 10 minute;
  - Alte medicamente: Clonidină, Camsilat de trimetafan, Metildopa, Rezerpină;
- **Urgenţe relative** → administrată p.o. până la posibilitatea administrării parenterale: Furosemid; Nifedipină.

358

6. Grupe de agenţi activi farmacologic indicaţi în tratamentul insuficienţei cardiace cronice

- **6.1. Medicaţie vasodilatatoare:**
  - inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei → medicaţie de primă intenţie;
  - beta1-blocante: Metoprolol, Bisoprolol, Bucindolol, Nebivolol;
  - alfa, beta-blocante: Carvedilol;
  - alfa1-blocante: Prazosin;
  - cu acţiune directă asupra musculaturii netede:
    - selective arteriolare: Hidralazina;
    - neselective (arteriolare şi venoase): nitraţi (Nitroglicerina, Isosorbid dinitrat, Nitroprusiat de sodiu).
- **6.2. Medicaţie diuretică:**
  - diuretice tiazidice: Hidroclorotiazida, Tiobutazida;
  - diuretice de ansă: Furosemid, Acid etacrinic;
  - diuretice economisitoare de potasiu: Spironolactona, Triamteren, Amilorid.

359

Grupe de agenţi activi farmacologic indicaţi în tratamentul insuficienţei cardiace cronice (continuare)

- **6.3. Medicaţie tonicardiacă:**
  - glicozizi cardiotonici;
  - alte substanţe cu efect inotrop pozitiv:
    - inhibitori selectivi de fosfodiesteraze:
      - bipiridine: Amrinona, Milrinona;
      - benzimidazoli: Sulmazole, Pimobendan;
      - imidazoli: Enoximona;
    - stimulanţi ai β-adrenoceptorilor:
      - agonişti α,β-adrenergici: Dopamina;
      - agonişti β_1,β_2-semiselectivi: Isoproterenol;
      - agonişti β_1-selectivi: Dobutamină, Prenalterol.

360

7. Grupe de agenţi activi farmacologic indicaţi în tratamentul afecţiunilor vaselor periferice

- **7.1. Heparina şi heparinoizii cu aplicare topică.**
- **7.2. Flavonoizii:**
  - Diosmin;
  - Rutosid;
  - Monoxerutin;
  - Troxerutin;
  - Hidrosmin.
- **7.3. Derivaţi de fructoză:** Tribenosid.
- **7.4. Agenţi sclerozanţi:**
  - Monoetanolamin oleate;
  - Tetradecil sulfonat de sodiu;
- **7.5. Alţi agenţi:** Dobesilat de calciu; Esculina; antocianozide; metilxantine (Pentoxifilina).

361

Efecte farmacodinamice ale medicamentelor active în tratamentul afecţiunilor vaselor periferice

- Efecte asupra hiperpermeabilităţii capilare:
  - inhibarea efectelor permisive ale histaminei, serotoninei, bradikininei, hialuronidazei şi PG;
  - inhibarea formării excesive de colagen în capilarele membranei bazale;
  - scăderea extravazării albuminelor;
- efecte asupra venelor varicoase:
  - creşte capacitatea de drenare a sistemului limfatic (determină o scădere consecutivă a edemelor la nivelul membrelor inferioare, creşte activitatea „pompei" musculaturii membrelor inferioare, cu o mai bună întoarcere venoasă şi o presiune venoasă corespunzătoare); creşte frecvenţa contracţiei vaselor limfatice şi prelungeşte durata acestei contracţii, dependent de doza administrată;
  - ameliorează perfuzia sanguină locală şi creşte irigaţia tisulară;

362

Efecte farmacodinamice ale medicamentelor active în tratamentul afecţiunilor vaselor periferice (continuare)

- efecte asupra hipervâscozităţii sanguine:
  - scăderea hipervâscozităţii sângelui şi a plasmei;
  - scăderea nivelului fibrinogenului plasmatic, ale globulinelor plasmatice, a proporţiei sedimentării eritrocitelor şi scăderea rigidităţii eritrocitare;
- efecte asupra hiperactivităţii plachetare → Troxerutin, Dobesilat de calciu:
  - reducerea agregării trombin-indusă şi colagen-indusă a plachetelor;
  - scăderea nivelurilor β-tromboglobulinei şi a TXA_2.

363

Indicaţii ale medicamentelor active în tratamentul afecţiunilor venoase şi a tulburărilor de microcirculaţie

- Fragilitate capilară (spontană sau la traumatisme foarte uşoare) → Rutosid, Diosmin, Dobesilat de calciu;
- tulburări capilare din HTA, ateroscleroză, microangiopatie dabetică → Dobesilat de calciu, Antocianozide;
- insuficienţe venoase cu tulburări ale microcirculaţiei (vene varicoase, hemoroizi) şi complicaţii ale acestora (ulcer varicos, tromboflebite → heparina şi heparinoizi, flavonoizi, Tribenosid, Dobesilat de calciu, Esculina, Antocianozide, Pentoxifilina.

364

Diuretice şi antidiuretice

1. Diuretice
2. Antidiuretice

1. Diuretice
Clasificare

- **1.1. Inhibitori de anhidrază carbonică:** Acetazolamida, Metazolamida, Dorzolamida, Diclorfenamida, Brinzolamida.
- **1.2. Diuretice de ansă:**
  - ❖ acizi carboxilici:
    - Furosemid şi derivaţii săi (Bumetanida, Piretanida);
    - Acid etacrinic şi analogii săi (Indacrinona, Ticrinafen);
  - ❖ derivaţi de sulfoniluree: Torsemid;
  - ❖ diuretice mercuriale.
- **1.3. Diuretice cu structură tiazidică:**
  - ❖ benzotiadiazine: Hidroclorotiazida, Clorotiazida, Benztiazida, Bendroflumetiazida, Hidroflumetiazida, Ciclotiazida, Politiazida, Ciclopentiazida, Meticlotiazida, Butiazida;
  - ❖ analogi şi variante: Indapamida, Metolazona, Clopamida, Clortalidona, Xipamid, Clorexolona, Quinetazona.

366

Diuretice
Clasificare (continuare)

- **1.4. Diuretice care „economisesc" potasiul:**
  - ❖ antagonişti competitivi ai receptorilor pentru aldosteron:
    - neselectivi pe receptorii pentru hormonii steroidieni: Spironolactona, Prorenona;
    - selectivi pe receptorii pentru aldosteron: Eplerenone;
  - ❖ antagonişti fiziologici: Amilorid, Triamteren.
- **1.5. Diuretice care influenţează excreţia apei:**
  - ❖ diuretice osmotice: Manitol, Uree, Glucoza, Zaharoza, Sucroza;
  - ❖ antagonişti ai hormonului antidiuretic: Săruri de litiu, derivaţi de tetracicline (Demeclociclina).
- **1.6. Alţi compuşi cu efect diuretic, dar care nu sunt indicaţi în terapie pentru efectul diuretic:**
  - ❖ metilxantine: Teofilina, Cafeina;
  - ❖ digitalice.

367

1.1. Inhibitori de anhidrază carbonică
Acetazolamida, Metazolamida, Diclorfenamida, Dorzolamida, Brinzolamida

- Mecanism de acţiune:
  - inhibarea anhidrazei carbonice din globii oculari, rinichi (predominant la nivelul tubului contort proximal), SNC, mucoasa gastrică, pancreas, hematii → blocarea formării de bicarbonat şi H^+.
- Efecte farmacodinamice → de intensitate slabă, de durată scurtă:
  - inhibitori ai schimbului de ioni de H^+ şi favorizarea rămânerii sodiului în lumen, producându-se, astfel, creşterea diurezei → creşte eliminarea de bicarbonat, Na^+, apă.
- Farmacocinetică:
  - absorbţie: bună → Acetazolamidă, încetinită → Metazolamidă;
  - legare de proteine plasmatice: 90%;
  - eliminare renală sub formă nemetabolizată.

368

Inhibitori de anhidrază carbonică
Acetazolamida, Metazolamida, Diclorfenamida, Dorzolamida, Brinzolamida (continuare)

- Indicaţii:
  - glaucom (indicaţie de elecţie, Dorzolamida colir 2% topic);
  - alcalinizarea urinii, creşterea excreţiei urinare a fosfatului în hiperfosfatemiile severe;
  - alcaloze metabolice cronice şi posthipercapnice;
  - „răul acut" de înălţime;
  - adjuvant în tratamentul epilepsiilor;
  - unele forme de paralizie periodică hipokaliemică;
  - tratamentul bolii peptice.

369

Inhibitori de anhidrază carbonică
Acetazolamida, Metazolamida, Diclorfenamida, Dorzolamida, Brinzolamida (continuare)

- Efecte adverse:
  - apare rapid fenomen de toleranţă;
  - acidoză metabolică hiperkaliemică;
  - litiază renală;
  - eliminare renală de potasiu;
  - ameţeli, oboseală, somnolenţă, parestezii şi deprimarea SNC la doze mari;
  - reacţii de hipersensibilitate (febră, prurit, depresie medulară, nefrite interstiţiale).
- Contraindicaţii: ciroză hepatică.

370

1.2. Diuretice de ansă

- Clasificare:
  - Furosemid şi derivaţii săi: Bumetanida, Piretanida;
  - Acid etacrinic şi analogii săi: Indacrinona, Ticrinafen;
  - derivaţi de sulfoniluree: Torsemid;
  - diuretice mercuriale → nu mai sunt utilizate la ora actuală.
- Structură: derivaţi sulfonamidici.
- Mecanisme de acţiune:
  - stimularea producerii de prostaglandine vasodilatatoare (PGE_1, PGE_2, PGI_2);
  - inhibă cotransportorul de $Na^+/K^+/2Cl^-$ de la nivelul ramului ascendent al ansei Henle;
  - stimularea producerii de renină (în administrare cronică).

371

Diuretice de ansă (continuare)

- Efecte farmacodinamice → rapide, foarte intense, de durată scurtă (după administrare i.v.):
  - efect vasodilatator → apare înaintea efectului diuretic;
  - creşte filtrarea glomerulară;
  - efect diuretic: creşterea eliminării de Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, Cl^-, apă, fosfaţi.
  - Obs. Furosemidul şi Acidul etacrinic ameliorează congestia pulmonară şi scad presiunea de umplere a ventriculului stâng.
- Farmacocinetică:
  - absorbţie rapidă (în cazul administrării orale);
  - legare de proteinele plasmatice: Furosemid → 99%;
  - metabolizare: hepatică;
  - eliminare renală rapidă prin secreţie tubulară (la nivelul tubului proximal) şi prin filtrarea glomerulară.

372

Diuretice de ansă – indicaţii

- Edeme de diverse etiologii:
  - insuficienţă cardiacă acută (edem pulmonar acut, astm cardiac);
  - insuficienţă cardiacă cronică (edeme refractare la terapie cu alte grupe de diuretice şi la dietele cu restricţie de sare);
  - HTA criză;
  - ciroză hepatică (complicată cu ascită);
  - sindrom nefrotic, insuficienţa renală acută sau cronică (dar sunt contraindicate la pacienţii cu insuficienţă renală asociată cu ciroză hepatică);
- Hipertensiune arterială.
- Hipercalcemie (dar sunt contraindicate la pacienţi cu deshidratări masive sau cu neoplasme pulmonare).
- Tulburări hidro-electrolitice (de tip hiperkaliemie) din intoxicaţiile cu bromuri, fluoruri şi ioduri; nu sunt indicate în intoxicaţiile cu litiu.
- Gută → Indacrinonă şi Ticrinafen.
- Glaucom → Acid etacrinic.

373

Antagonişti competitivi ai receptorilor histaminergici H_1 - efecte biologice

- antialergice;
- efect sedativ → cele de generaţia I (mai puternic la derivaţi piperazinici, fenotiazinici, etanolamine, etilendiamine);
- efect antiemetic → derivaţi piperazinici, fenotiazinici, etanolamine;
- efecte anticolinergice → derivaţi fenotiazinici, etanolamine, alchilamine, etilendiamine;
- efect antiparkinsonian → etanolamine, etilendiamine;
- efect de blocare a receptorilor α_1-adrenergici → derivaţi fenotiazinici, alchilamine;
- efect antiserotoninergic → Ciproheptadina;
- efect anestezic local → derivaţi piperidinici, etanolamine, etilendiamine;
- efect antiinflamator → antihistaminicele de tip anti-H_1 de generaţia a II-a;
- Hidroxizin: inhibă eliberarea de histamină, substanţă P, serotonină, prostaglandine.

270

Antagonişti competitivi ai receptorilor histaminergici H_1 (continuare)

- Farmacocinetică:
  - ❖derivaţii piperazinici şi piperidinici nu se administrează concomitent cu sucuri de grapefruit deoarece este blocată metabolizarea de inactivare a compuşilor carboxilaţi, determinând tahiaritmii severe, fibrilaţie atrială (mergând până la fibrilaţie atrio-ventriculară ireversibilă);
  - ❖Cetirizin este metabolit activ al Hidroxizin;
  - ❖Desloratadina este metabolit activ al Loratadinei;
  - ❖Fexofenadina este metabolit activ al Terfenadinei.
- Efecte adverse:
  - ❖sedare → la cele de generaţia I; efecte la nivelul SNC: excitaţie paradoxală la copii, nervozitate, euforie;
  - ❖efecte antimuscarinice;
  - ❖stimularea apetitului şi creştere ponderală (de exemplu, Ciproheptadina);
  - ❖tahiaritmii fatale (torsada vârfurilor): Astemizol, Terfenadină.

271

Antagonişti competitivi ai receptorilor histaminergici H_1 Indicaţii

- prevenirea sau tratarea reacţiilor alergice (rinite şi conjunctivite alergice, astm bronşic, dermatoze alergice);
- antiemetice şi tratamentul răului de mişcare: derivaţi piperazinici; fenotiazine; etanolamine;
- greaţă şi vărsături din sarcină: Doxylamina;
- sindrom Menière: Proclorperazina;
- anxiolitice sau bune inductoare ale somnului: etanolamine; etilendiamine; fenotiazine; piperazine;
- terapia bolilor psihice: Clorpromazina;
- stimularea apetitului: Ciproheptadina;
- boala Parkinson: Difenhidramina şi alte etanolamine;
- sindromul cistitei interstiţiale: Hidroxizin.

272

Diuretice de ansă – efecte adverse

- alcaloza metabolică hipokaliemică;
- hiponatremie, hipokaliemie, hipocalcemie, hipercalciurie, hipomagneziemie (hipomagneziemia acccentuează efectele ototoxice ale aminoglicozidelor şi condrotoxice ale fluorochinolonelor);
- hipofosfaturie moderată;
- hiperglicemie şi hiperuricemie (cu excepţia Indacrinonei şi Ticrinafen) mai reduse decât tiazidele;
- hipovolemie şi hipotensiune arterială;
- greaţă, vărsături;
- reacţii imunologice de tip I (inclusiv erupţii cutanate alergice), de tipul al II-lea (purpură trombocitopenică) şi de tipul al III-lea → la pacienţi cu sensibilitate la alte sulfonamide (sulfonamide antimicrobiene, tiazide, inhibitori de anhidrază carbonică) pot determina reacţii încrucişate;
- creşterea nivelului reninei plasmatice.

374

Diuretice de ansă – contraindicaţii

- Contraindicaţii:
  - la pacienţi cu reacţii de idiosincrazie şi hipersensibilitate la sulfonamide;
  - deshidratări masive;
  - neoplasme pulmonare.
- Precauţii: în administrarea de Furosemid, Bumetanidă şi Torsemid la pacienţii cu ciroză hepatică plus insuficienţă renală sau cardiacă (sindromul hepato-renal este însoţit de dezechilibre hidro-electrolitice).

375

1.3. Diuretice cu structură tiazidică

- Clasificare:
  - **benzotiadiazine**: Hidroclorotiazida, Bendroflumetiazida, Clorotiazida, Benztiazida, Hidroflumetiazida, Ciclotiazida, Politiazida, Ciclopentiazida, Meticlotiazida, Butiazida;
  - **analogi şi variante ("tiazide-like")**: Indapamida, Metolazona, Clopamida, Xipamid, Clortalidona, Clorexolona, Quinetazona.
- Structură:
  - benzotiadiazine → derivaţi sulfonamidici cu nucleu benzotiadiazinic;
  - analogi şi variante → derivaţi sulfonamidici fără nucleu benzotiadiazinic (nu prezintă efectele adverse secundare tiazidelor).

376

Diuretice cu structură tiazidică (continuare)

- Mecanisme de acţiune:
  - inhibarea cotransportorului Na^+/Cl^- → inhibarea reabsorbţiei de NaCl în segmentele proximale, ale tubului contort distal, posibil şi pe porţiunea ascendentă a ansei Henle şi în ultimul segment al tubului proximal;
  - Indapamidă → iniţial determină stimularea producerii de prostaglandine vasodilatatoare (PGE_1, PGE_2, PGI_2), stimularea producerii de renină; apoi → inhibarea cotransportorului Na^+/Cl^-.

377

Diuretice cu structură tiazidică – efecte farmacodinamice

- Efecte farmacodinamice:
  - efect diuretic: creşterea eliminării de Na^+, Cl^-, K^+, apă;
  - retenţie de acid uric, Ca^{2+};
  - efecte metabolice: hiperglicemie, scăderea utilizării glucozei în periferie, hiperlipidemie (cu creşterea nivelului plasmatic de colesterol şi LDL-colesterol);
  - Indapamida are şi efect vasodilatator, care se manifestă la doze mai mici decât cele diuretice.
- Efectele farmacodinamice sunt de intensitate medie şi de durată:
  - medie: Hidroclorotiazida, Clorotiazida, Bendroflumetiazida, Hidroflumetiazida, Benztiazida, Ciclotiazida, Ciclopentiazida, Meticlotiazida, Butiazida, Clorexolona, Quinetazona, Metolazona;
  - lungă: Indapamida, Politiazida, Clopamida, Clortalidona.

378

Diuretice cu structură tiazidică – farmacocinetică

- Farmacocinetică:
  - absorbţie: Hidroclorotiazida → incompletă, Indapamida → foarte bună;
  - Clorotiazida nu prezintă o liposolubilitate bună → trebuie administrată în doze relativ mari; este disponibilă numai pentru administrare parenterală;
  - legare de proteinele plasmatice: Hidroclorotiazida → medie (58%);
  - metabolizare: Indapamida → hepatică;
  - Indapamida prezintă efect al primului pasaj hepatic;
  - eliminare: Hidroclorotiazida → nemetabolizată, la nivel renal prin secreţie tubulară, Indapamida → excreţie primară biliară.

379

Diuretice cu structură tiazidică – indicaţii şi contraindicaţii

- Indicaţii:
  - hipertensiune arterială;
  - insuficienţă cardiacă cronică;
  - insuficienţă renală cu clearance > 30 ml/min;
  - hipercalciurie idiopatică;
  - nefrolitiază prin hipercalcemie;
  - diabet nefrogen insipid indus de litiu (se ajustează dozele, deoarece tiazidele scad eliminarea litiului).
- Contraindicaţii:
  - diabet zaharat;
  - dislipidemii;
  - ciroză hepatică; IC + insuficienţă renală, insuficienţă renală (excepţie: Indapamida); IC + ciroză hepatică;
  - gută; sarcoidoză.

380

Diuretice cu structură tiazidică – efecte adverse

- alcaloză metabolică hipokaliemică;
- astenie fizică, psihică şi parestezii;
- hiponatremie, hipokaliemie;
- hipercalcemie, hiperfosfaturie;
- hiperuricemie;
- hiperglicemie, glicozurie (la pacienţi cu diabet zaharat);
- creşterea rezistenţei la insulină;
- hiperlipidemie (hipercolesterolemie, creşterea nivelului LDL-Col);
- impotenţă sexuală;
- litiază urică;
- reacţii imunologice de tip I (rash cutanat, prurit), de tipul al II-lea (anemie hemolitică, trombocitopenie) şi de tipul al III-lea (sindrom Stevens Johnson) → la pacienţi cu sensibilitate la alte sulfonamide;
- altele: pancreatite acute, icter colestatic, edem pulmonar acut.

381

1.4. Diuretice care „economisesc" potasiul

- Clasificare:
  - **antagonişti competitivi ai receptorilor pentru aldosteron:**
    - neselectivi pe receptorii pentru hormonii steroidieni: Spironolactona, Prorenona;
    - selectivi pe receptorii ai aldosteronului: Eplerenone;
  - **antagonişti fiziologici ai aldosteronului:** Amilorid, Triamteren.
- Mecanism de acţiune – la nivelul tubului contort distal: antagonişti competitivi ai receptorilor pentru aldosteron → blocare a Na^+/K^+ - ATP-azei din membrana celulelor ţintă; antagonişti fiziologici → blocare directă a transportului de Na^+ în tubii renali.
- Efecte farmacodinamice:
  - stimularea reabsorbţiei de K^+ şi H^+;
  - creşterea eliminării de Na^+, Cl^-, bicarbonat, apă;
  - blocarea remodelării miocardice (efect antifibrozant);
  - efecte antiandrogenice (numai pentru antagoniştii competitivi ai receptorilor pentru hormonii steroidieni).

382

Diuretice care „economisesc" potasiul

- Efecte farmacodinamice → de intensitate slabă, de durată medie (Amilorid, Triamteren) sau lungă (Spironolactona, Prorenona, Eplerenone).
- Farmacocinetică:
  - absorbţie: bună pentru Spironolactonă şi Triamteren, redusă pentru Amilorid;
  - metabolizare: hepatică (Spironolactona se metabolizează la compuşi activi); efect intens al primului pasaj: Spironolactona, Triamteren;
  - eliminare: renală.
- Indicaţii:
  - IC,
  - ciroză hepatică (complicată cu ascită),
  - sindrom nefrotic,
  - hipokaliemie,
  - hiperaldosteronism primar şi secundar,
  - Spironolactona: IC congestivă.

383

Diuretice care „economisesc" potasiul

- Efecte adverse ale antagoniştilor competitivi:
  - hiperpotasiemie; hiponatremie;
  - acidoză metabolică hiperkaliemică;
  - Spironolactona: ginecomastie, tulburări menstruale; impotenţă, hiperplazie benignă de prostată;
  - Triamteren: anemie megaloblastică la pacienţi cu ciroză hepatică, insuficienţă renală în cazul asocierii cu Indometacin, nefrolitiază;
  - Amilorid: hiperamoniemie, alterarea toleranţei la glucoză.
- Contraindicaţii:
  - hiperpotasiemie cu/fără manifestări clinice (tulburări de conducere atrio-ventriculare);
  - acidoză de diferite etiologii;
  - insuficienţa renală cronică severă;
  - sindrom hepato-renal;
  - alăptare.

384

1.5. Diuretice care influenţează excreţia apei
Manitol, Uree, Glicerol, Glucoza, Zaharoza, Sucroza

- Mecanism de acţiune: mecanism fizico-chimic simplu (creşterea presiunii osmotice în lumenul vascular şi în lumenul nefronului); acţionează la nivelul segmentelor nefronului puternic permeabile pentru apă: tub contort proximal, tub colector,porţiunea descendentă a ansei Henle
- Efecte farmacodinamice → de intensitate medie, de durată scurtă:
  - creşte filtrarea glomerulară;
  - efect diuretic: creşterea eliminării de apă, K^+, bicarbonat, fosfat, Ca^{2+}, Mg^{2+}.
- Farmacocinetică:
  - se administrează numai iv; se distribuie în lichidul extracelular; Manitolul este foarte eficient, dar Ureea şi Glicerol au eficienţă redusă deoarece pot străbate şi membranele celulare.
  - metabolizare hepatică: 10% → Manitol, extensiv → Uree, Isosorbid, Glicerol;
  - eliminare: prin filtrare glomerulară.

385

Diuretice care influenţează excreţia apei

Manitol, Uree, Glicerol, Glucoza, Zaharoza, Sucroza

- Indicaţii:
  - reducerea presiunii intracraniane (în afecţiunile neurologice cu sindrom de hipertensiune intracraniană);
  - reducerea presiunii intraoculare (înainte de intervenţiile chirurgicale, în oftalmologie);
  - creşterea volumului urinar, în condiţiile în care hemodinamica renală este compromisă (de exemplu, în insuficienţa renală);
  - sindroamele cu hipersecreţie de hormon antidiuretic.
- Efecte adverse:
  - creştere tranzitorie a volumului extracelular;
  - hipernatremie importantă tranzitorie;
  - deshidratare celulară.

386

Diuretice - interacţiuni

- Diureticele tiazidice şi de ansă → prin depleţia de K^+ → intensifică toxicitatea digitalicelor.
- Diureticele de ansă:
  - deplasează Warfarina de pe proteinele plasmatice → risc de hemoragii;
  - scad clearance-ul sărurilor de litiu → creşte toxicitatea litiului.
- Beta-blocante + diuretice tiazidice → accentuarea unei dislipidemii.
- Clorpropamida + diuretice tiazidice → hiponatremie.
- Aminoglicozide + diuretice de ansă → risc de ototoxicitate.
- Fluorochinolone + diuretice de ansă → risc de condroxicitate.
- Indometacin → reduce eficienţa diureticelor de ansă.
- Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei / antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină + diuretice economisitoare de K^+ → hiperkaliemie.

387

Medicamente care modifică pH-ul urinar

- Cresc pH-ul:
  - citrat de sodiu sau potasiu;
  - bicarbonat de sodiu.
- Scad pH-ul:
  - clorura de amoniu

388

2. Antidiuretice
Vasopresina şi Desmopresina

- Mecanism de acţiune:
  - Vasopresina: agonist al receptorilor pentru vasopresină V_1, V_2, V_2-like.
  - Desmopresina (derivat de sinteză al vasopresinei): agonist selectiv al receptorilor pentru vasopresină de tip V_2.
- Efecte farmacodinamice:
  - Vasopresina: - efecte vasopresoare foarte puternice (mediate de V_1R);
    - efect antidiuretic (mediat de V_2R);
    - stimularea eliberării de factor VIIIc al coagulării şi de factor von Willebrand (mediat de $V_{2\text{-like}}R$);.
  - Desmopresina: efect antidiuretic.
- Efecte adverse: cefalee, greaţă, vărsături, "crampe abdominale"; creşteri tensionale, administrarea perfuzabilă explică vasoconstricţia *coronarelor; hiponatremii severe (intoxicaţie cu apă a organismului şi* în cazul supradozărilor); alergii de tip I.

389

Antidiuretice
Vasopresina

- Farmacocinetică:
  - absorbţie foarte bună la nivelul mucoasei nazale;
  - transport plasmatic: nu este legată de proteinele plasmatice; $T_{1/2}$ = 20 minute.
  - metabolizare: la nivel hepatic şi renal;
  - eliminare: parţial nemodificată la nivel renal;
- Indicaţii:
  - diabet insipid de cauză hipofizară (medicament de elecţie);
  - enurezis;
  - refacerea capacităţii renale de concentrare a urinii în cursul terapiei cronice cu litiu;
  - hemoragii digestive superioare, rupturi de diverticuli ai colonului;
  - hemofilie de tip A, boală von Willebrand.
- Contraindicaţii: HTA, leziuni ateromatoase coronariene severe; insuficienţă renală avansată; sarcină.

390

Antidiuretice
Desmopresina

- Farmacocinetică: absorbţie foarte bună la nivelul mucoasei nazale; efect antidiuretic intens, de 1 oră, durata de acţiune de 8-24 ore.
- Indicaţii:
  - diabet insipid de cauză hipofizară (medicament de elecţie);
  - enurezis la copii.
- Contraindicaţii: leziuni ateromatoase coronariene severe; sarcină.
- Efecte adverse:
  - cefalee, greaţă, vărsături, "crampe abdominale";
  - creşteri tensionale (administrarea perfuzabilă explică vasoconstricţia coronarelor);
  - hiponatremii severe (intoxicaţie cu apă a organismului şi în cazul supradozărilor);
  - edem la nivelul mucoasei nazale;
  - alergii de tip I.

391

Influențarea farmacologică a sângelui

1. Agenți activi farmacologic indicați în tratamentul anemiilor

2. Agenți activi farmacologic indicați în tulburările de hemostază

3. Substituenți de plasmă

1. Agenți activi farmacologic indicați în tratamentul anemiilor Clasificare

- **1.1. Preparate cu fier:**
  - cu administrare p.o.: Glutamat feros, Sulfat feros, Gluconat feros, Fumarat feros, Ferocolinat;
  - cu administrare parenterală: Fier polimaltozat (Dextriferon), Fier sorbitex.
- **1.2. Vitamina B12** (Ciancobalamina) și **Acidul folic.**
- **1.3. Factori de creștere hematopoietică:**
  - Eritropoietina;
  - Trombopoietina;
  - Factori de stimulare mieloidă;
  - Interleukina 3 (IL-3);
  - Interleukina 11 (IL-11).

393

1.1. Preparate cu fier

- Conțin fier bivalent sau trivalent.
  - Compușii cu fier bivalent se absorb mai bine la nivelul mucoasei duodenale și sunt mai puțin iritanți digestiv decât cei cu fier trivalent.
  - Compușii organici cu fier → prezintă toleranță digestivă mai bună.
- Administrare: p.o. sau parenteral (exclusiv i.m.).
  - Administrarea parenterală este indicată dacă:
    - absorbția orală este insuficientă,
    - nu se poate folosi calea orală,
    - există sângerări gastro-intestinale continue sau intermitente și abundente, asociate cu aport digestiv mic.

394

Preparate cu fier

- Indicaţii:
  - curativ: tratamentul anemiei feriprive;
    - Aportul zilnic de fier necesar este de 50 mg.
  - profilactic: în sarcină, alăptare, donatori de sânge, sugari, copiii mici, pubertate, vârstnici, vegetarieni.
    - Aportul zilnic de fier necesar este de 30 mg.
- Efecte adverse:
  - în cazul administrării p.o.: greaţă, vărsături, iritaţie digestivă, colici abdominale; constipaţie / diaree; scaun închis la culoare.
  - în cazul administrării parenterale:
    - cefalee, congestia feţei, transpiraţie intensă, febră, artralgii;
    - pigmentare la locul injectării;
    - hemocromatoză (la doze mari).

395

Preparate cu fier

- Contraindicaţii:
  - absolute:
    - hemocromatoză;
    - hemosideroză;
    - anemie hemolitică;
    - talasemie;
  - relative: ulcer gastro-duodenal; colită.
- Tratament specific în intoxicaţia cu fier: Deferoxamina, EDTA.
- Interacţiuni medicamentoase:
  - scad absorbţia fierului: antiacidele, Cimetidina, cafeina, Colestiramina, produsele lactate, acidul citric;
  - cresc absorbţia fierului: acidul ascorbic, fructoza, cisteina, alcoolul.

396

1.2. Vitamina B12

- Necesar zilnic: 2-2,5 µg.
- Efecte farmacodinamice: este esenţială pentru activitatea a 2 enzime esenţiale:
  - deoxiadenozilcobalamina → are rol în conversia metilmalonil-CoA la succinil-CoA;
  - 5-metil-tetrahidrofolat-homocistein-metiltransferaza → are rol în:
    - conversia formei inactive a tetrahidrofolatului (metil-tetrahidrofolat) la forma activă (formil-tetrahidrofolat);
    - conversia homocisteinei în metionină.
- Preparate utilizate: ciancobalamina şi hidroxocobalamina.
- Se administrează numai parenteral (i.m. sau s.c.).

397

Vitamina B12

- Farmacocinetică:
  - absorbţia: la nivel gastric, vitamina B12 se leagă de o glicoproteină (factorul intrinsec Castle), formând un complex care se absoarbe la nivelul ileonului;
  - transportul în sânge: legat de transcobalamină;
  - stocarea rezervelor → nivel hepatic;
  - prezintă circuit entero-hepatic;
  - eliminarea: biliar şi renal. Hidroxocobalamina se elimină mai lent.
- Indicaţii: tratamentul anemiei megaloblastice.
- Efecte adverse: foarte rare (rar, alergii).
- Contraindicaţii: tumori maligne, poliglobulii.

398

Acid folic

- Necesar zilnic: 100 µg (sursele alimentare depăşesc cu mult această cantitate).
- Efecte farmacodinamice: rol în sinteza de ADN (este cofactor în sinteza de purine şi pirimidine) şi maturarea celulară (în mod particular a ţesuturilor cu multiplicare rapidă: măduva osoasă şi celulele epiteliului digestiv).
- Farmacocinetică:
  - absorbţie: bună, în porţiunea distală a intestinului subţire;
  - stocarea rezervelor → la nivel hepatic;
  - metabolizat la forma activă biologic: acid folinic;
  - eliminarea: renal, mai puţin prin fecale şi secreţia sudorală.

399

Acid folic

- Indicaţii:
  - profilactic: în sarcină (pentru prevenirea defectelor de tub neural);
  - curativ: tratamentul anemiei megaloblastice.
- Contraindicaţii: tumori maligne.
- Interacţiuni:
  - Acidul folic creşte absorbţia vitaminelor A, E, K.
  - Nu se asociază cu medicamente care inhibă sinteza de acid folic (sulfonamide, Trimetoprim, Metotrexat, Fenitoin, Izoniazidă, contraceptive orale).

400

1.3. Factori de creştere hematopoietică
Eritropoietina

- Este un polipeptid care se administrează i.v.
- Mecanism de acţiune: acţiune pe receptorii pentru eritropoietină ai celulelor formatoare de colonii eritroblastice din măduva osoasă.
- Efecte farmacodinamice: favorizarea eritropoiezei.
- Indicaţii (în terapie se foloseşte eritropoietina umană recombinată):
  - anemie din insuficienţa renală cronică, boli inflamatorii cronice, mielodisplazie, mielofibroză, mielom multiplu, flebotomii;
  - anemie cauzată de tratamentul cu Zidovudină la pacienţi cu SIDA.
- Efecte adverse:
  - HTA;
  - cefalee, vărsături, tulburări vizuale; convulsii;
  - tromboze;
  - reacţii alergice (erupţii cutanate, frisoane, sindrom pseudogripal).
- Contraindicaţii: HTA, suplimentarea cu fier.

401

Factori de creştere hematopoietică
Trombopoietina

- Este o proteină glicozilată, de 65-85 kDa, care se administrează i.v.
- Mecanism de acţiune: acţiune pe receptorii specifici pentru trombopoietină, dar şi independent de aceştia, prin stimularea dezvoltării progenitorilor megacariocitari primari. Stimulează maturarea megacariocitelor şi activează plachetele mature în răspunsul la stimuli inductori ai agregării.
- Efecte farmacodinamice: favorizarea formării de plachete.
- Indicaţii (în terapie se foloseşte trombopoietina umană recombinată → este în experiment clinic):
  - trombocitopenie după chimioterapie, transplant de măduvă osoasă (inclusiv administrare la donorul normal pentru a-i creşte numărul de plachete).
  - Se consideră că este bine tolerată.

402

Factori de creştere hematopoietică
Factorii de stimulare mieloidă

- În terapie se folosesc:
  - factor de stimulare a coloniilor de granulocite (GCSF): Filgrastim®, sau forma sa pegilată, Pegfilgrastim®;
  - factor de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage (GM-CSF): Sargramostim®.
- Indicaţii:
  - neutropenie după chimioterapie, după transplant de măduvă osoasă, din infecţia HIV, neutropenie congenitală, ciclică, neutropenie asociată cu anemie aplastică;
  - mielodisplazie;
  - leucopenie indusă de Zidovudină;
  - pancitopenie (în asociere cu alţi factori de creştere, deoarece GCSF şi GM-CSF nu stimulează formarea eritrocitelor sau a plachetelor).
- Efecte adverse (mai frecvente la GM-CSF): febră, artralgii, sindrom de infiltrare capilară.

403

Antagonişti competitivi ai receptorilor histaminergici H_2

- Mecanism de acţiune: antagonişti competitivi ai receptorilor H_2. Nizatidina mai prezintă un mecanism adiţional de acţiune: blocarea acetilcolinesterazei.
- Efecte farmacodinamice: inhibarea secreţiei gastrice bazale de HCl.
- Farmacocinetică: Cimetidina este inhibitor enzimatic al metabolizării medicamentelor.
- Indicaţii:
  - ❖ boala peptică (inclusiv cea indusă de AINS),
  - ❖ sindrom Zollinger Ellison,
  - ❖ reflux gastro-esofagian,
  - ❖ dispepsia neulceroasă,
  - ❖ prevenirea gastritelor induse de stres, condiţii de hipersecreţie (mastocitoze sistemice, leucemie bazofilică).

273

Antagonişti competitivi ai receptorilor histaminergici H_2 (continuare)

- Efecte adverse:
  - ❖ Cimetidina:
    - efecte asupra SNC: stări confuzionale, halucinaţii, delir, agitaţie;
    - efecte de tip endocrin: ginecomastie, galactoree, scăderea spermatogenezei, a libidoului;
    - efecte hematologice: granulocitopenie, anemie aplastică;
    - efecte la nivel hepatic: creşterea transaminazelor, icter colestatic, hepatite acute;
  - ❖ Ranitidina: creşterea transaminazelor, icter colestatic, hepatite acute;
  - ❖ Famotidina: cefalee, creşterea tranzitorie a transaminazelor;
  - ❖ Nizatidina: cefalee, efect prokinetic, creşterea tranzitorie a transaminazelor, reducerea frecvenţei şi forţei de contracţie a cordului.
- Contraindicaţii: insuficienţa renală şi hepatică severă; psihoze endogene.

274

1.2. Serotonina (5-hidroxitriptamina)

- Familii de receptori: $5HT_1 \rightarrow 5HT_7$.
- Efecte biologice:
  - ❖ Cardiovasculare: vasoconstricţie (cu excepţia vaselor muşchilor scheletici şi a vaselor cordului unde există vasodilataţie), agregare plachetară;
  - ❖ Tract gastro-intestinal: stimularea peristaltismului, efect redus de inhibare a secreţiilor gastro-intestinale;
  - ❖ Aparat respirator: bronhoconstricţie, iar prin mecanism reflex → hiperventilaţie;
  - ❖ Sistem nervos:
    - stimularea terminaţiilor nervoase senzitive (transmite durerea);
    - halucinaţii şi modificări ale comportamentului;
    - somnolenţă;
    - modificări ale dispoziţiei şi emoţii;
    - stimularea emezei.

275

Factori de creştere hematopoietică
Interleukina 3 şi interleukina 11

- **Interleukina-3 (IL-3)**
  - Mecanism de acţiune: stimulează producţia de trombocite şi hematii. Are toxicitate ridicată.
  - Indicaţii: insuficienţă medulară.
- **Interleukina-11 (IL-11)**
  - Este o proteină de 65-85 kDa, produsă de fibroblaşti şi celulele stromale în măduva osoasă.
  - Farmacocinetică: $t_{1/2}$ = 7 ore, administrare: s.c.
  - Indicaţii (în terapie se foloseşte IL-11 recombinată): profilaxia secundară a trombocitopeniei după chimioterapia pentru cancere nemieloide (terapia se începe cu 6-24 de ore după încetarea administrării chimioterapiei şi se continuă timp de 14-21 zile, până la atingerea unui nivel de peste 50000 trombocite).
  - Efecte adverse: obosească, cefalee, vertij; efecte cardiovasculare: anemie (datorată hemodiluţiei), dispnee (datorată acumulării fluidelor în plămâni), aritmii supraventriculare tranzitorii; mai rar, hipokaliemie.

404

2. Agenţi activi farmacologic indicaţi în tulburările de hemostază
Clasificare

- **2.1. Hemostatice:**
  - 2.1.1. cu acţiune locală;
  - 2.1.2. cu acţiune sistemică:
    - Coagulante;
    - Antifibrinolitice.
- **2.2. Antitrombotice:**
  - 2.2.1. Anticoagulante;
  - 2.2.2. Antiagregante plachetare;
  - 2.2.3. Fibrinolitice.

405

2.1. Hemostatice
2.1.1. Hemostatice cu acţiune locală

- Clasificare:
  - Adrenalină;
  - Hemostatice astringente: Perclorură de fier, Acid tricloracetic, apa oxigenată;
  - Hemostatice adsorbabile: trombină, gelatină, fibrină (sub formă de pudră, bureţi, pelicule), extract tisular cu acţiune tromboplastinică;
  - Vitamina C;
  - Rutoside: Rutosid, Troxerutin;
  - Extract tisular cu acţiune tromboplastinică.
- Indicaţii:
  - Adrenalina → hemoragii superficiale la nivelul tegumentului sau mucoaselor;
  - Perclorura de fier 10-18%, Acid tricloracetic 2-4% → hemoragii gingivale, pulpare;
  - hemostatice adsorbabile → hemoragii capilare de suprafaţă (epistaxis, amigdalectomii).

406

2.1.2. Hemostatice cu acţiune sistemică
Clasificare

- Coagulante:
  - Vitaminele K;
  - factorii coagulării: factorul I, factorul VIII, factorul IX, factorul XIII;
  - Alte anticoagulante: Sulfat de protamină, Venostat, Etamsilat, Carbazocroma, preparate cu calciu;
- Antifibrinolitice (inhibitoare ale fibrinolizei):
  - Acid epsilon-aminocaproic,
  - Acid tranexamic,
  - Aprotinina.

407

Hemostatice cu acţiune sistemică: Coagulante
Vitaminele K

- Surse:
  - vegetale → vitamina K_1 (fitomenadiona);
  - sintetizat de flora intestinală → vitamina K_2 (menaquinona);
  - de sinteză → vitamina K_3 (menadiona).
- Mecanism de acţiune: vitamina K este redusă la vitamină K-epoxid care are rol de cofactor în sinteza hepatică a factorilor II (protrombină), VII (proconvertină), IX (globulină antihemofilică B) şi X (factorul Stuart-Prower) ai coagulării. Ulterior, sub acţiunea epoxid-reductazei, vitamina K este regenerată.
- Farmacocinetică:
  - absorbţie: vitaminele K_1 şi K_2 sunt liposolubile → necesită săruri biliare pentru absorbţia din tractul gastro-intestinal; vitamina K_3 este hidrosolubilă → se absoarbe ca atare.
  - metabolizare: hepatică (prin glucuronoconjugare);
  - eliminare: renală.

408

Hemostatice cu acţiune sistemică: Coagulante
Vitaminele K

- Indicaţii:
  - deficite de vitamina K (de exemplu: hemofilie, rezecţii intestinale, sindroame de malabsorbţie, antibioterapie prelungită etc);
  - pentru prevenirea hemoragiilor la prematuri;
  - ca antidot în supradozarea de anticoagulante orale (vitamina K3 este ineficientă în cazul supradozărilor de anticoagulante orale).
- Derivatul natural (Fitomenadiona) este lipsit de toxicitate, derivaţii de sinteză sunt mai toxici.
- Administrare: Fitomenadiona → soluţie injectabilă.
- Efecte adverse:
  - hemoliză (la persoane cu deficit de G_6PD);
  - icter nuclear la nou-născut (dacă soluţia este perfuzată rapid);
  - dispnee, dureri retrosternale;
  - methemoglobinemie.
- Contraindicaţii: tromboflebite, tromboembolii.

409

Hemostatice cu acţiune sistemică: Coagulante

Factorii coagulării

- Reprezentaţi de:
  - factorul I (fibrinogen uman);
  - factorul VIII;
  - factorul IX;
  - factorul XIII (stabilizator al fibrinei).
- Administrare: soluţie perfuzabilă i.v.
- Indicaţii:
  - hemofilie → factorul VIII, factorul IX, factorul XIII;
  - hipo- sau afibrinogenemii → factorul I.
- Efecte adverse:
  - factorul VIII: alergii, formare de anticorpi, riscul transmiterii unor infecţii virale (hepatită, HIV);
  - factorul IX: febră, greaţă, vărsături, cefalee, modificări tensionale.
- Stimulatori ai activităţii factorului VIII: Desmopresina, Danazol.

410

Hemostatice cu acţiune sistemică: Alte coagulante

- **Sulfat de protamină**
  - Mecanism de acţiune: mecanism fizico-chimic (molecula bazică a sulfatului de protamină inactivează heparina şi congenerii săi).
  - Administrare: soluţie injectabilă.
  - Indicaţii:
    - antidot în supradozarea de heparină;
    - intervenţii chirurgicale ce folosesc circulaţia extracorporeală.
  - Efecte adverse: dispnee, bradicardie, hipotensiune.
- **Venostat**
  - Mecanism de acţiune: transformă fibrinogenul în fibrină.
  - Administrare: soluţie injectabilă.
  - Indicaţii: hemoragii postchirurgicale, profilaxia hemoragiilor de diverse tipuri.
  - Contraindicaţii: tromboembolii, trombocitopenie.

411

Hemostatice cu acţiune sistemică: Alte coagulante (continuare)

- **Etamsilat**
  - Mecanism de acţiune: creşte rezistenţa capilară prin reducerea permeabilităţii.
  - Indicaţii:
    - tratamentul hemoragiilor prin fragilitate capilară;
    - meno-, metroragii.
  - Efecte adverse: hipotensiune arterială tranzitorie, cefalee, erupţii cutanate.
- **Carbazocroma**
  - Mecanism de acţiune: creşte rezistenţa capilară prin reducerea permeabilităţii.
  - Indicaţii:
    - tratamentul hemoragiilor capilare;
    - profilactic înaintea intervenţiilor chirurgicale (eficienţă redusă).
- **Preparate cu calciu.**

412

Hemostatice cu acţiune sistemică: Antifibrinolitice

➢ **Acid epsilon-aminocaproic (AEAC)**

- ❖ Este un aminoacid sintetic cu acţiune antifibrinolitică.
- ❖ Mecanisme de acţiune: inhibă sistemul activator al plasminogenului; alte efecte: antialergic, antiinflamator.
- ❖ Administrare: parenteral.
- ❖ Indicaţii:
  - adjuvant în hemofilie;
  - hemoragii prin hiperfibrinoliză;
  - profilactic: în hemoragii după extracţii dentare, în sângerări ale anevrismelor intracraniene;
  - postchirurgical: sângerări gastro-intestinale, post-prostatectomie;
  - afecţiuni hepatice.
- ❖ Efecte adverse: hipotensiune, dureri abdominale, diaree, aritmii.

413

Hemostatice cu acţiune sistemică: Antifibrinolitice (continuare)

➢ **Acid tranexamic**

- ❖ Aminoacid de sinteză cu efecte asemănătoare cu acidul epsilon-aminocaproic.
- ❖ Are acţiune de 10 ori mai puternică decât acidul epsilon-aminocaproic.

➢ **Aprotinina**

- ❖ Este o polipeptidă de origine animală.
- ❖ Mecanism de acţiune: inhibă sistemul activator al plasminogenului, chemotripsina, tripsina, kalikreina.
- ❖ Administrare: parenteral.
- ❖ Indicaţii:
  - în hemoragii prin hiperfibrinoliză (de exemplu, pancreatită acută, peritonită septică, şoc etc);
  - profilactic: pentru reducerea sângerării în intervenţii pe cord deschis, cu circulaţie extracorporeală.
- ❖ Efecte adverse: reacţii alergice.

414

2.2. Antitrombotice
Clasificare

➢ **2.2.1. Anticoagulante:**

- ❖ Heparina nefracţionată, heparine cu greutate moleculară mică şi heparinoizii;
- ❖ Anticoagulante orale:
  - derivaţi de 4-hidroxicumarină: Warfarină, Acenocumarol, Bisdihidroxicumarina, Biscumacetat de etil, Tioclomarol, Ciclocumarol, Fenprocumarona;
  - derivaţi de indan 1,3-dione: Fenindiona, Difenadiona, Anisindiona, Bromindiona, Fluindionona;
- ❖ Anticoagulante folosite *in vitro:* Oxalat de sodiu, Fluorură de sodiu, Citrat de sodiu, Edetat de sodiu.

415

Antitrombotice
Clasificare (continuare)

- **2.2.2. Antiagregante plachetare:**
  - substanţe cu efect antiagregant dependent de doză: Acid acetilsalicilic;
  - blocante neselective ale receptorilor plachetari pentru fibrinogen: Ticlopidine, Clopidogrel;
  - blocante selective ale receptorilor GP-IIb/IIIa ai trombocitelor: Abciximab, Eptifibatida, Tirofiban, Optifiban;
  - mecanisme multiple de acţiune: Dipiridamol;
  - antagonişti ai receptorilor $5HT_2$: Ritanserina;
  - derivaţi de prostaglandine (derivaţi PGI_2 → Epoprostenol, derivaţi PGE_1 → Alprostadil).
  - substanţe cu efect antiagregant ca efect secundar: Flurbiprofen, Sulfinpirazona, Fenilbutazona, Acid flufenamic.
- **2.2.3. Fibrinolitice:** Streptokinaza, Urokinaza, activatori tisulari ai plasminogenului (Alteplaza, Reteplaza), Anistreplase.

416

2.2.1. Anticoagulante
Heparina nefracţionată

- Este un mucopolizaharid heterogen, format dintr-o lungă secvenţă de unităţi repetitive divers sulfatate. Se disting:
  - două grupe de molecule cu capacităţi diferite de a se lega cu antitrombina III;
  - fracţiuni cu greutate moleculară diferită.
- Activitatea anticoagulantă a heparinei → în unităţi internaţionale (UI).
- Heparina are activitate anticoagulantă atât *in vivo*, cât şi *in vitro*.
- Mecanisme de acţiune:
  - legare de antitrombina III → rezultă un complex care inhibă factorii II, IX, X, XI, XII ai coagulării;
  - activarea lipoproteinlipazei;
  - inhibarea hialuronidazelor;
  - inhibarea complementului seric;
  - inhibarea producţiei de aldosteron;
  - scăderea activităţii antitrombinei III în administrare cronică.

417

Anticoagulante
Heparina nefracţionată

- Farmacocinetică: Heparina nu traversează bariera hemato-encefalică (se poate administra în sarcină), nu trece în lapte.
- Indicaţii:
  - curativ: de elecţie pentru tromboze venoase profunde, embolii pulmonare, emboliii arteriale, infarct acut de miocard;
  - profilactic: postoperator (profilaxia tromboembolismului venos datorat imobilizării la pat).
- Efecte adverse:
  - hemoragii prin supradozare – foarte frecvent;
  - trombocitopenii prin anticorpi antiheparină (mai frecvent de tip IgG) – foarte frecvent;
  - efect proagregant plachetar (are drept rezultat tromboembolii paradoxale);
  - osteoporoză şi fracturi spontane;
  - alopecie tranzitorie reversibilă; rar: reacţii alergice, ca: rinită, conjunctivită, bronhospasm, urticarie, şoc anafilactic.

418

Anticoagulante
Heparina nefracţionată

- În timpul tratamentului se urmăreşte aPTT (timpul de tromboplastină parţială activată).
- În supradozarea de heparină → antidot este Sulfatul de protamină.
- Contraindicaţii:
  - administrare i.m.;
  - sângerări active, hemofilie, trombocitopenie, purpură;
  - hipertensiune arterială severă, hipertensiune intracraniană;
  - endocardite;
  - tuberculoză activă;
  - carcinoame hepatice, insuficienţă hepatică;
  - leziuni ulcerative gastro-intestinale.

419

Anticoagulante
Heparine cu greutate moleculară mică

- Sunt obţinute prin depolimerizarea heparinei.
- Reprezentate de: Enoxaparină, Dalteparină, Nadroparină, Reviparină, Tinzaparină, Danaproid, Parnaparină, Certoparină.
- Mecanism de acţiune: inhibă numai factorul X activat al coagulării.
- Efecte farmacodinamice:
  - efect antifactor Xa;
  - efect antitrombinic redus sau absent.
- Farmacocinetică:
  - se administrează numai s.c.;
  - timp de acţiune lung (18 ore);
  - se elimină renal.
- Indicaţii, contraindicaţii, efecte adverse: similare cu heparina.
- Avantaje: administrare: 1-2 ori pe zi; risc redus de osteoporoză, alergenicitate mai mică. Nu necesită monitorizare prin urmărirea aPTT.

420

Anticoagulante
Heparinoizi

- Sunt polizaharide ce conţin grupări sulfonesterice, ca şi Heparina, fiind partea activă din moleculă.
- Conţinute ca substanţe active în preparatele: Lasonil®, Lioton®, Hirudoid®, Hepatrombin®, Lipoven®.
- Efecte farmacodinamice:
  - efectul anticoagulant este mult mai slab faţă de Heparină, dar sunt utile în acţiunea de clarificare a serului;
  - nu influenţează coagularea.
- Indicaţii:
  - tratament local în flebite superficiale, tromboflebite, varice, hemoroizi, hematoame.

421

Anticoagulante orale

- Mecanism de acţiune: inhibarea epoxid-reductazei (enzima care intervine în regenerarea vitaminei K) → are ca rezultat producerea de factori ai coagulării inactivi.
- Efectul anticoagulant apare după o perioadă de latenţă de minim 8-12 ore, dar efectul terapeutic se obţine după 36 de ore de tratament de încărcare).
- În timpul tratamentului se urmăreşte timpul de protrombină şi indicii calculaţi din acesta (INR – indice de protrombină).
- Farmacocinetică:
  - ❖absorbţie digestivă bună;
  - ❖circulă legate de proteinele plasmatice (Warfarina → 99%);
  - ❖traversează bariera feto-placentară;
  - ❖metabolizare: hepatică;
  - ❖eliminare: renală.
- Derivaţii de indandionă au o durată foarte lungă a efectului (câteva săptămâni).

422

Anticoagulante orale
Indicaţii, efecte adverse

- Indicaţii:
  - ❖proteze valvulare;
  - ❖embolii pulmonare cronice;
  - ❖embolii din fibrilaţia atrială cronică;
  - ❖sindroame posttrombotice (tromboze venoase profunde reziduale)
  - ❖profilaxia secundară a AVC şi fibrilaţiei atriale;
  - ❖imobilizare postoperatorie;
  - ❖neoplazii.
- Efecte adverse:
  - ❖hemoragii prin supradozare;
  - ❖erupţii cutanate;
  - ❖efecte de tip teratogen (săptămânile 0-12);
  - ❖se adaugă şi: - Warfarină → bronhodilataţie, alopecie;
    - Bisdihidroxicumarina → leziuni capilare, creşterea transaminazelor;
    - Fenindionă → leziuni hepatice, renale;
    - Anisindiona → agranulocitoză, proteinurie.

423

Anticoagulante orale
Contraindicaţii, interacţiuni medicamentoase

- În supradozarea de anticoagulante orale → antidot este Vitamina K.
- Contraindicaţii: sarcină, alăptare; hemofilie; hipertensiune arterială severă; accident cerebral vascular hemoragic acut.
- Interacţiuni medicamentoase:
  - ❖cresc efectul anticoagulant:
    - Fenilbutazona, alte AINS, vitamina E → le deplasează de pe proteinele plasmatice;
    - Cimetidina, Ketoconazol, Eritromicina → inhibă metabolizarea;
    - agregantele plachetare → sinergism de potenţare;
  - ❖scad efectul anticoagulant:
    - Colestiramina → îi scade absorbţia;
    - barbiturice, Carbamazepină, Rifampicină → inducţie enzimatică.

424

2.2.2. Antiagregante plachetare

- Efecte farmacodinamice: scăderea agregabilităţii plachetare.
- Indicaţii: prevenirea evenimentelor vasculare la cei cu risc trombotic crescut (infarct miocardic, angină pectorală instabilă, accidente vasculare).
- În timpul tratamentului se urmăreşte timpul de sângerare.
- **Substanţe cu efect antiagregant dependent de doză: Acid acetilsalicilic.**
  - Mecanism de acţiune pentru efectul antiagregant plachetar: inhibarea tromboxan-sintetazei (aceasta va inhiba eliberarea de tromboxan A2);
  - Efectul antiagregant se manifestă doar la doze mici (80-325 mg/zi), se pierde la creşterea dozei, se menţine 5-7 zile după ultima doză.

425

Antiagregante plachetare

- **Blocante ale receptorilor plachetari pentru fibrinogen: Ticlopidine, Clopidogrel.**
  - Mecanism de acţiune: blocarea receptorilor plachetari pentru fibrinogen prin inhibarea legării de tip ADP-dependent.
  - Efecte adverse Ticlopidine: hemoragii, tulburări hematologice (leucopenie, agranulocitoză, anemie aplastică), tulburări hepatice (creşterea transaminazelor şi fosfatazei alcaline), reacţii cutanate hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie.
  - Contraindicaţii: accidente vasculare hemoragice în faza acută.

426

Antiagregante plachetare

- **Antagonişti ai receptorilor GP-IIb/IIIa ai trombocitelor: Abciximab, Eptifibatida, Tirofiban, Optifiban.**
  - Mecanism de acţiune: blocarea receptorilor plachetari pentru integrină şi alte substanţe proagregante.
  - Efecte adverse: favorizarea hemoragiilor.
  - Contraindicaţii: accidente vasculare hemoragice în faza acută, trombocitopenie, intervenţii chirurgicale recente, insuficienţă hepatică.

427

Antiagregante plachetare
Dipiridamol

- Mecanism de acţiune: inhibarea aderării plachetelor la suprafeţele trombogenice, inhibarea activităţii fosfodiesterazei.
- Efecte farmacodinamice: în tratamente de lungă durată se pare că se dezvoltă circulaţia colaterală, dar apare riscul de a „fura" sângele din zona ischemiată.
- Indicaţii:
  - cardiopatii ischemice;
  - prevenirea accidentelor trombo-embolice, a atacurilor ischemice tranzitorii.
- Efecte adverse:
  - de mică importanţă: cefalee, ameţeli, vasodilataţie cutanată, tulburări digestive;
  - la doze mari sau la administrarea i.v., scade tensiunea arterială, cu tahicardie şi agravarea ischemiei (este folosit în scop diagnostic pentru evaluarea ischemiei miocardice).

428

Antiagregante plachetare

- **Antagonişti ai receptorilor $5HT_2$: Ritanserina;**
- **Derivaţi de prostaglandine** (derivaţi PGI_2 → Epoprostenol, derivaţi PGE_1 → Alprostadil).
- **Substanţe cu efect antiagregant ca efect secundar: Flurbiprofen, Sulfinpirazona, Fenilbutazona, Acid flufenamic.**
  - Mecanism de acţiune → blocarea ciclooxigenazei.

429

2.2.3. Fibrinolitice

- Clasificare: - **enzimă proteolitică produsă de *Streptococcus beta hemolyticus*:** Streptokinaza
  - **enzimă umană sintetizată în rinichi:** Urokinaza;
  - **activatori tisulari ai plasminogenului:** Alteplaza, Reteplaza, Tenecteplaza;
  - **complex streptokinazic activator al plasminogenului:** Anistreplase .
- Mecanism de acţiune: activatori ai plasminogenului.
  - Streptokinaza: formează un complex cu proactivatorul plasminogenului → determină conversia plasminogenului în plasmină activă;
  - Urokinaza → determină transformarea plasminogenului în plasmină activă;
  - Alteplaza, Reteplaza, Tenecteplaza: activează plasminogenul legat de fibrină;
  - Anistreplase: formează un complex activator al plasminogenului.

430

Fibrinolitice
Indicaţii, efecte adverse, contraindicaţii

- Indicaţii (eficiente în primele 6 ore de la formarea trombului):
  - infarct miocardic acut;
  - tromboembolii pulmonare multiple;
  - boala vasculară periferică (intraarterial), sindromul venei cave superioare (i.v.).
- Efecte adverse:
  - hemoragii;
  - reacţii alergice, febră;
  - mobilizarea fragmentelor de trombus lizat;
  - aritmii de reperfuzie;
  - Streptokinaza → are proprietăţi antigenice.
- Contraindicaţii: alergii în antecedente.
- În supradozare de fibrinolitice se administrează Acid epsilon-aminocaproic.

431

3. Substituenţii de plasmă
Clasificare

- **Substituenţi micromoleculari** (soluţii cristaloide):
  - clorură de sodiu 0,9% (ser fiziologic);
  - soluţii Ringer (conţin clorură de sodiu + clorură de potasiu + clorură de calciu ± lactat de sodiu);
- **Substituenţi macromoleculari** (soluţii coloidale):
  - polimeri ai glucozei: Dextran 40 sau 70 (greutatea moleculară 40000 / 70000 daltoni);
  - polimeri peptidici pe bază de gelatină (Gelofusine);
  - complex de molecule de amilopectină hidroxilată: Hidroxietilamidon.

432

Substituenţii de plasmă
Efecte farmacodinamice

- Efecte farmacodinamice :
  - Substituenţi micromoleculari:
    - asigură presiunea osmotică;
    - refac volemia pentru un interval scurt de timp, deoarece părăsesc repede patul vascular;
  - Substituenţi macromoleculari:
    - asigură presiunea oncotică şi coloid-osmotică;
    - se elimină din organism în mai mult de 24 ore (parţial se degradează, parţial se elimină urinar) → refac masa circulantă şi TA pentru un interval lung de timp;
    - Dextran 40:
      - acţiune antitrombotică prin inhibarea agregării trombocitare;
      - împiedică agregarea hematiilor.

433

Serotonina (5-hidroxitriptamina) şi receptorii serotoninergici - influenţare farmacologică

➢ **1.2.1. Agonişti ai receptorilor pentru serotonină:**
- ❖Agonişti neselectivi ai 5-HT_{1D} şi 5-HT_{1B}: Sumatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Zolmitriptan;
- ❖Agonişti selectivi ai R5HT_4: Cisaprid, Norcisaprid;
- ❖Agonişti parţiali ai R5HT_4: Tegaserod;
- ❖Agonişti selectivi ai R5HT_{1A}: Buspirona, Ipsapirona, Gepirona, Tandospirona;
- ❖Agonişti parţiali ai R5HT_1 şi 5HT_2: alcaloizii din ergot.

➢ **1.2.2. Antagonişti ai receptorilor pentru serotonină:**
- ❖Antagonişti ai receptorilor 5-HT_{2A}/5-HT_{2C}: Trazodone, Nefazodone, Mirtazapine.
- ❖Antagonişti ai receptorilor 5-HT_3:
  - cu efect antiemetic: Ondansetron, Granisetron, Dolansetron, Tropisetron, Cilansetron;
  - cu efect prokinetic: Alosetron, Cilansetron.

276

Serotonina (5-hidroxitriptamina) şi receptorii serotoninergici - influenţare farmacologică (continuare)

- ❖Antagonişti ai receptorilor 5-HT_2:
  - indicat ca antiagregant: Ritanserine;
  - indicat în profilaxia migrenei: Metisergid;
  - indicaţi în schizofrenie:
    - neuroleptice cu lanţ secundar piperazinic: Flufenazina, Trifluoperazina, Perfenazina;
    - neuroleptice cu lanţ secundar alifatic: Clorpromazina, Levomepromazina;
    - neuroleptice cu lanţ secundar piperidinic: Tioridazina;
    - neuroleptice butirofenone: Haloperidol, Droperidol;
    - neuroleptice atipice: Risperidone, Clozapine, Quetiapine, Olanzapine, Sertindole.
  - Antagonişti ai receptorilor 5-HT_{1C} şi 5HT_2: Ketanserina.
- ❖Antagonist al receptorilor 5-HT_2 şi antagonist al receptorilor H_1: Ciproheptadina.

277

Serotonina (5-hidroxitriptamina) şi receptorii serotoninergici - influenţare farmacologică (continuare)

➢ **1.2.3. Inhibitori ai recaptării sau stimulatori ai eliberării de serotonină:**
- ❖Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (SSRI): Fluoxetine, Sertraline, Paroxetine, Fluvoxamine, Citalopram, Escitalopram.
- ❖Inhibitori ai recaptării serotoninei şi noradrenalinei: Venlafaxine, Bupropion.
- ❖Stimulatori ai eliberării de serotonină: Dexfenfluramina, Fenfluramina.

278

Substituenţii de plasmă

Indicaţii, efecte adverse, contraindicaţii

- Indicaţii: refacerea volemiei după pierderi exagerate prin diaree, vărsături, hemoragii, arsuri etc.
- Efecte adverse:
  - ❖ Substituenţi micromoleculari:
    - Clorura de sodiu: hipernatremie, hipercloremie;
      - la supradozare: greaţă, vărsături, cefalee, febră, crampe abdominale, tahicardie, edeme periferice şi pulmonare, convulsii, stop respirator.
  - ❖ Substituenţi macromoleculari → supraîncărcarea circulaţiei.
    - Dextran 70: reacţii imunologice de tip I, creşterea timpului de sângerare, interferă cu dozarea glicemiei, proteinelor totale şi bilirubinei.
    - Gelofusine, Hidroxietilamidon: rare (erupţii cutanate).
- Contraindicaţii: hipertensiune arterială, edeme.

434

Influențarea farmacologică a afecțiunilor aparatului digestiv

1.Agenți activi farmacologic indicați în tratamentul bolii peptice
2. Antispastice indicate în tratamentul afecțiunilor gastro-intestinale
3. Prokinetice
4. Antiemetice
5. Laxative/purgative
6. Antidiareice
7. Substituenți ai enzimelor digestive
8. Coleretice și colagoge
9. Influențarea farmacologică a litiazei biliare
10. Lipotrope, hepatoprotectoare, amoniofixatoare
11. Agenți activi farmacologic indicați în tratamentul afecțiunilor inflamatorii cronice intestinale

1. Agenți activi farmacologic indicați în tratamentul bolii peptice

Clasificare

- **1.1. Antiacide.**
- **1.2. Inhibitoare ale secreției acide gastrice:**
  - 1.2.1. blocante ale receptorilor histaminergici H_2 (antihistaminice de tip anti-H_2) (inhibitoare ale receptorilor H_2): Cimetidina, Ranitidina, Famotidina, Nizatidina;
  - 1.2.2. inhibitoare de pompă de protoni (inhibitoare ale H^+/K^+-ATP-azei):
    - de generația I: Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol;
    - de generația a II-a: Rabeprazol, Esomeprazol;
  - 1.2.3. blocante ale receptorilor muscarinici (antimuscarinice) indicate ca antispastice: Pirenzepina, Telenzepine, Propantelina;
  - 1.2.4. inhibitori de anhidrază carbonică: Acetazolamida;
  - 1.2.5. analogi ai somatostatinului: Octreotid;
  - 1.2.6. antagoniști de colecistokinină: Proglumid.

436

Clasificare (continuare)

- **1.3. Citoprotectoare ale mucoasei gastrice:**
  - 1.3.1. Compuși coloidali de bismut: bismut dicitrat tripotasic, bismut subcarbonic, bismut subnitric, salicilat de bismut;
  - 1.3.2. Sucralfat;
  - 1.3.3. Carbenoxolona;
  - 1.3.4. Derivați de prostaglandină E_1: Misoprostol.
- **1.4. Medicamente cu efect anti-*Helicobacter pylori*:** aminopeniciline (Ampicilina, Amoxicilina); macrolide (Eritromicina, Claritromicina, Azitromicina); Ciprofloxacin; Tetraciclina; Metronidazol; compuși coloidali de bismut.

Asocieri folosite în tratamentul bolii peptice asociate cu *H. pylori*: Amoxicilina (Ampicilina) / Claritromicina (Azitromicina, Eritromicina) + Metronidazol + inhibitor de pompă de protoni (Omeprazol) / Misoprostol.

437

1.1. Antiacide

Clasificare

- **Antiacide neutralizante:**
  - Carbonat de calciu;
  - Oxid de magneziu, Hidroxid de magneziu, Carbonat de magneziu, Trisilicat de magneziu;
  - Hidroxid de aluminiu, Fosfat de aluminiu.
- **Antiacide alcalinizante:** Bicarbonat de sodiu.
- **Asocieri cu antiacide:**
  - Hidroxid de magneziu + Hidroxid de aluminiu (Maalox®);
  - Oxid de magneziu + antispastice + cărbune adsorbant (Gastrisan®);
  - Carbonat de magneziu + Carbonat de calciu + Trisilicat de magneziu (Dicarbocalm®);
  - Hidroxid de magneziu + Hidroxid de aluminiu + Acid alginic (Gaviscon®).

438

Antiacide

- Mecanism de acţiune: reacţionează cu HCl → neutralizarea / alcalinizarea pH-ului gastric.
- Efecte farmacodinamice:
  - neutralizarea / alcalinizarea sucului gastric;
  - inactivarea pepsinei.
- Indicaţii:
  - boala peptică, reflux gastro-esofagian, esofagite;
  - alte indicaţii:
    - bicarbonat de sodiu → intravenos în acidoză metabolică, per os pentru alcalinizarea urinii;
    - carbonat de calciu → suplimentarea cu calciu, tratamentul hiperfosfatemiei din insuficienţa renală cronică;
    - compuşi cu magneziu → laxativ, suplimentare cu magneziu.
    - compuşi cu aluminiu → tratamentul hiperfosfatemiei din insuficienţa renală cronică, adjuvant pentru unele vaccinuri.

439

Antiacide – efecte adverse

- Bicarbonat de sodiu:
  - alcaloză metabolică,
  - efect rebound acid,
  - în tubul digestiv → hiperosmolaritate cu crampe abdominale, flatulenţă;
- Carbonat de calciu:
  - constipaţie, flatulenţă,
  - efect rebound acid,
  - hipercalcemie, hipofosfatemie, sindrom "lapte - alcaline";
- Compuşi cu magneziu:
  - diaree,
  - hipermagneziemie la cei cu insuficienţă renală;
- Compuşi cu aluminiu:
  - constipaţie,
  - hipercalcemii, hipofosfatemii.

440

Antiacide – contraindicaţii, interacţiuni

- Contraindicaţii:
  - insuficienţă renală;
  - în plus la:
    - bicarbonat de sodiu: HTA, insuficienţă cardiacă;
    - carbonat de calciu: hipercalcemii, hipofosfatemii, hipomagneziemii, hemoragii digestive superioare recente;
    - compuşi cu magneziu: afecţiuni neuromusculare, cardiovasculare;
    - compuşi cu aluminiu: hipercalcemii, hipofosfatemii.
- Interacţiuni medicamentoase:
  - Scad absorbţia gastro-intestinală a: Digoxin, tetracicline, chinolone, Ketoconazol, Itraconazol, compuşi cu fier, Acid ursodeoxicolic.
  - Sucralfatul nu este activ decât în mediul acid.

441

1.2. Inhibitoare ale secreţiei acide gastrice
1.2.1. Blocante ale receptorilor histaminergici H_2
Cimetidina, Ranitidina, Famotidina, Nizatidina

- Mecanism de acţiune:
  - Antagonişti competitivi ai receptorilor histaminergici H_2.
  - Mecanism de acţiune adiţional la Nizatidină: inhibarea acetilcolinesterazei.
- Efecte farmacodinamice: inhibarea secreţiei gastrice bazale de HCl.
- Indicaţii:
  - boala peptică (inclusiv cea indusă de AINS);
  - sindrom Zollinger Ellison;
  - reflux gastro-esofagian, dispepsia neulceroasă;
  - prevenirea gastritelor induse de stres;
  - condiţii de hipersecreţie (mastocitoze sistemice, leucemie bazofilică).
- Contraindicaţii: insuficienţă renală şi hepatică severă, psihoze endogene.

442

Blocante ale receptorilor histaminergici H_2
Cimetidina, Ranitidina, Famotidina, Nizatidina (continuare)

- Efecte adverse:
  - Cimetidina:
    - efecte asupra SNC: stări confuzionale, halucinaţii, delir, agitaţie,
    - efecte de tip endocrin: ginecomastie, galactoree, scăderea spermatogenezei, scăderea libidoului,
    - efecte hematologice: granulocitopenie, anemie aplastică,
    - efecte la nivel hepatic: creşterea transaminazelor, icter colestatic, hepatite acute;
  - Ranitidina: creşterea transaminazelor, icter colestatic, hepatite acute;
  - Famotidina: cefalee, creşterea tranzitorie a transaminazelor;
  - Nizatidina: cefalee, efect prokinetic, creşterea tranzitorie a transaminazelor, reducerea frecventei şi fortei de contractie a cordului.

443

Blocante ale receptorilor histaminergici H_2 Cimetidina, Ranitidina, Famotidina, Nizatidina (continuare)

- Interacţiuni medicamentoase:
  - reduc absorbţia Ketoconazol,
  - inactivează Sucralfatul,
  - inhibă clearance-ul renal al medicamentelor bazice secretate de tubii renali (Procainamida),
  - Cimetidina este inhibitor al metabolizării medicamentelor:
    - betablocante,
    - Diazepam, Clordiazepoxid, Alprazolam,
    - Fenitoin,
    - Chinidina,
    - Teofilina,
    - antidepresive triciclice şi heterociclice,
    - Warfarina.

444

1.2.2. Inhibitoare de pompă de protoni Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol, Esomeprazol

- Sunt promedicamente.
- Mecanism de acţiune: inhibarea H^+/K^+-ATP-azei.
- Efecte farmacodinamice: inhibarea secreţiei gastrice bazale de HCl.
- Indicaţii:
  - boala peptică (inclusiv cea indusă de antiinflamatoare nesteroidiene);
  - sindrom Zollinger Ellison;
  - reflux gastro-esofagian;
  - dispepsia neulceroasă;
  - prevenirea gastritelor induse de stres;
  - condiţii de hipersecreţie (gastrinoame);
  - în schemele de eradicare a infecţiei cu *H. pylori*.

445

Inhibitoare de pompă de protoni Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol, Esomeprazol (continuare)

- Avantajele celor de generaţia a II-a (Rabeprazol, Esomeprazol):
  - debut mai rapid al efectului farmacodinamic;
  - doze mai mici pentru suprimarea maximă a aciditătii;
  - inhibă complet aciditatea pentru 24 de ore.
- Efecte adverse:
  - hipoclorhidrie cu favorizarea unor infecţii enterice (*Salmonella, Shigella*);
  - gastrite atrofice;
  - metaplazie intestinală;
  - hipergastrinemie;
  - rare: diaree/constipaţie, cefalee, meteorism abdominal, risc de inducere a tumorilor carcinoide gastrice.
- Contraindicaţii: sarcină, alăptare.

446

1.2.4. Inhibitori de anhidrază carbonică
Acetazolamida

- Mecanism de acţiune: inhibarea anhidrazei carbonice.
- Efecte farmacodinamice: inhibarea secreţiei acide gastrice bazale.
- Indicaţii:
  - boala peptică, reflux gastro-esofagian;
  - alte indicaţii: glaucom, ca diuretic, alcalinizarea urinii, antiepileptic, rău acut de altitudine, alcaloze metabolice cronice şi posthipercapnee.
- Efecte adverse:
  - hipokaliemie, parestezii, acidoză hipercloremică, hiperglicemie, hiperuricemie, bicarbonaturie, hipercalciurie, fosfaturie, litiază renală, reacţii alergice de tip I, somnolenţă.
- Contraindicaţii: insuficienţă renală şi hepatică severă, sarcină.

447

1.2.5. Analogi de sinteză ai somatostatinului
Octreotid

- Mecanism de acţiune: inhibă neselectiv eliberarea de gastrină, STH, insulină, glucagon, VIP, TSH.
- Efecte farmacodinamice: inhibarea secreţiei totale gastrice, inhibarea eliberării de STH, insulină, glucagon, VIP, TSH.
- Indicaţii:
  - tumori carcinoide şi alte tumori endocrino-gastro-entero-pancreatice cum ar fi gastrinoame, vipoame;
  - acromegalie;
  - varice esofagiene la pacienţi cu ciroză;
  - diaree asociată cu HIV sau sindrom DWHA (diaree apoasă + hipokaliemie + aclorhidrie) din diabetul zaharat.
- Efecte adverse:
  - anorexie, greaţă, vărsături, crampe abdominale, flatulenţă, steatoree;
  - modificarea tranzitorie a testelor de toleranţă la glucoză, hiperglicemie; hipotiroidism; litiază biliară.

448

1.3. Citoprotectoare ale mucoasei gastrice
1.3.1. Compuşi coloidali de bismut

- Se utilizează: bismut dicitrat tripotasic, bismut subcarbonic, bismut subnitric, salicilat de bismut.
- Mecanism de acţiune: legare selectivă la ţesutul ulcerat, stimularea secreţiei de mucus, prostaglandine şi bicarbonat.
- Efecte farmacodinamice: efect citoprotector, efect anti-*Helicobacter pylori*.
- Indicaţii: boala peptică şi gastrite hiperacide cu *H. pylori*.
- Efecte adverse: scaune închise la culoare, risc crescut pentru encefalopatia portală.
- Contraindicaţii: insuficienţă hepatică şi renală severă.

449

1.3.2. Sucralfat

- Este sare de sucroza complexată cu hidroxid de aluminiu sulfatat, este promedicament.
- Mecanism de acţiune: legarea selectivă la ţesutul ulcerat se realizează doar în mediu acid (creează o peliculă protectoare), stimularea secreţiei de mucus, prostaglandine şi bicarbonat, inhibă acţiunea pepsinei, adsoarbe sărurile biliare.
- Efecte farmacodinamice: efect citoprotector.
- Indicaţii: boala peptică, prevenirea ulceraţiilor induse de stres / AINS.
- Efecte adverse: constipaţie.
- Contraindicaţii: insuficienţă renală severă.
- Este necesar un interval de 2 ore între administrarea sucralfatului şi a antiacidelor, antihistaminicelor de tip anti-H_2, digitalice, anticoagulante orale, Ketoconazol, fluorochinolone, tetracicline.

450

1.3.4. Carbenoxolona

- Este derivat sintetic al acidului glicirizinic.
- Mecanism de acţiune: creşte producţia, secreţia şi vâscozitatea mucusului intestinal.
- Efecte farmacodinamice: efect citoprotector.
- Indicaţii: reflux gastroesofagian, boala peptică.
- Efecte adverse: efecte de tip hiperaldosteronism (retenţie de lichide care au drept rezultat creşteri tensionale, hipokaliemie).
- Contraindicaţii:
  - absolute: hipokaliemie, sarcină, vârstnici, copii;
  - relative: afecţiuni cardio-vasculare (HTA, IC), insuficienţă hepatică, insuficienţă renală.
- Nu se asociază cu digoxin (creşte riscul de kipokaliemie în lipsa monitorizării) sau cu Spironolactonă (se antagonizează efectele).

451

1.3.5. Misoprostol

- Este derivat de prostaglandina E_1.
- Mecanism de acţiune: agonist al receptorilor PGE_1, stimulează secreţia de mucus şi bicarbonat.
- Efecte farmacodinamice: efect citoprotector, inhibarea secreţiei acide gastrice.
- Indicaţii: prevenirea ulceraţiilor gastrice induse de AINS.
- Efecte adverse: diaree, crampe abdominale, greaţă, vărsături, stimularea contracţiilor uterine.
- Contraindicaţii: sarcină.

452

2. Antispastice indicate în tratamentul afecţiunilor gastro-intestinale - Clasificare

- **2.1. Antimuscarinice:**
  - Alcaloizi naturali: Atropina, Scopolamina;
  - Derivaţi de sinteză sau semisinteză:
    - Amine cuaternare:
      - antispastice şi antiemetice: Butilscopolamina;
      - antispastice: Propantelina, Metantelina, Metscopolamina, Clidinium, Isopropamida, Mepenzolat, Glicopirolat, Oxifenonium, Tridihexetil;
    - Amine terţiare:
      - antispastice: Oxifenciclimin;
      - antispastice indicate în colon iritabil: Diciclomin (Dicicloverine);
    - combinaţii: Scobutil compus(+) (Butilscopolamina + Noraminofenazonă).
- **2.2. Derivaţi izochinoleinici din opiu** (inhibitori ai 5-fosfodiesterazei PD-5): Papaverina.
- **2.3. Antimuscarinice şi blocante ale canalelor de calciu:** Drotaverine, Mebeverine, Alverine, Rociverine.

453

3. Prokinetice

- Clasificare:
  - **3.1. Parasimpaticomimetice:**
    - **cu acţiune directă:** Betanecol;
    - **cu acţiune indirectă:** Neostigmina, Piridostigmina, Distigmina;
  - **3.2. Parasimpaticomimetice şi antidopaminergice:** Metoclopramid;
  - **3.3. Antidopaminergice periferice:** Domperidon;
  - **3.4. Parasimpaticomimetice şi agonişti ai receptorilor $5HT_4$:** Cisaprid, Norcisaprid, Renzaprid, Mosaprid;
  - **3.5. Agonişti parţiali ai receptorilor $5HT_4$:** Tegaserod;
  - **3.6. Antagonişti ai receptorilor $5HT_3$:** Alosetron, Cilansetron;
  - **3.7. Macrolide:** Eritromicina, Claritromicina, Azitromicina.
- Contraindicaţii: în prezenţa obstrucţiei mecanice a tractului gastro-intestinal.

454

3.2. Parasimpaticomimetice şi antidopaminergice Metoclopramid

- Mecanisme de acţiune:
  - eliberează acetilcolina la nivelul sistemului nervos enteric,
  - antagonist competitiv al receptorilor dopaminergici centrali şi periferici D_1 şi D_2.
- Efecte farmacodinamice:
  - stimulează peristaltismul eso-gastro-intestinal, accelerează evacuarea gastrică, relaxează sfincterul piloric şi creşte tonusul cardiei;
  - efecte antiemetice.
- Farmacocinetică: traversează bariera hemato-encefalică.
- Indicaţii:
  - prokinetic (hipomotilitate gastro-intestinală, gastropareze din diabetul zaharat, reflux gastro-esofagian, spasm piloric);
  - antiemetic (greaţă/vărsături de etiologii variate);
  - migrenă (ca antiemetic);
  - sughiţ.

455

3.2. Parasimpaticomimetice şi antidopaminergice
Metoclopramid

- Efecte adverse:
  - diaree, crampe abdominale;
  - distonii neurovegetative (simptome extrapiramidale);
  - pseudoparkinsonism (diskinezii tardive),
  - ginecomastie, galactoree, tulburări ale ciclului menstrual (datorită stimulării secreţiei de prolactină).
- Nu se asociază cu:
  - medicamente care determină efecte de tip extrapiramidal (neuroleptice fenotiazinice);
  - antimuscarinice (acestea antagonizează efectele Metoclopramid).

456

3.3. Antidopaminergice periferice
Domperidon

- Mecanism de acţiune: antagonist al receptorilor dopaminergici periferici D_2.
- Efecte farmacodinamice:
  - stimulează peristaltismul eso-gastro-intestinal, relaxează pilorul şi creşte tonusul cardiei;
  - efecte antiemetice.
- Farmacocinetică: nu traversează bariera hematoencefalică.
- Indicaţii:
  - prokinetic (hipomotilitate gastro-intestinală, reflux gastro-esofagian);
  - antiemetic pe termen scurt (greaţă/vărsături de etiologii variate).
- Efecte adverse:
  - diaree, crampe abdominale;
  - intensitate redusă: hiperprolactinemie, distonii neurovegetative.

457

3.4. Parasimpaticomimetice şi agonişti ai receptorilor $5HT_4$
Cisaprid, Norcisaprid, Renzaprid, Mosaprid

- Mecanisme de acţiune:
  - eliberează acetilcolina la nivelul sistemului nervos enteric;
  - agonişti ai receptorilor $5HT_4$.
- Efecte farmacodinamice: stimulează peristaltismul eso-gastro-intestinal, relaxează sfincterul piloric şi creşte tonusul cardiei.
- Indicaţii: prokinetic (hipomotilitate gastro-intestinală, reflux gastro-esofagian, gastropareze din diabetul zaharat).
- Efecte adverse:
  - diaree, crampe abdominale;
  - cefalee;
  - QT prelungit pe ECG, aritmii severe (aritmii ventriculare, torsada vârfurilor).
- Interacţiuni medicamentoase: Cisaprid nu se asociază cu suc de grapefruit sau cu medicamente care inhibă enzima metabolizatoare a citocromului P450.

458

Alte substanţe active farmacologic cu efecte prokinetice

- **3.5. Agonişti parţiali ai receptorilor $5HT_4$: Tegaserod.**
  - indicaţii: colon iritabil.
- **3.6. Antagonişti ai receptorilor $5HT_3$: Alosetron, Cilansetron.**
  - indicaţii: colon iritabil.
- **3.7. Macrolide: Eritromicina, Claritromicina, Azitromicina**
  - Mecanism de acţiune pentru efectul prokinetic: agonişti ai receptorilor pentru motilină.

459

4. Antiemetice
Clasificare

- **4.1. Antihistaminice de tip anti-H_1:**
  - Cu nucleu fenotiazinic: Prometazina, Proclorperazina, Tietilperazina;
  - Etanolamine: Difenhidramina, Doxilamina, Carbinoxamina;
  - Piperazine: Hidroxizin, Ciclizin.
- **4.2. Neuroleptice cu structură fenotiazinică:** Clorpromazina.
- **4.3. Anticolinergice:** Scopolamina, Butilscopolamina, Atropina.
- **4.4. Colinomimetice şi antidopaminergice:** Metoclopramid.
- **4.5. Antidopaminergice periferice:** Domperidon.
- **4.6. Antagonişti ai receptorilor 5-HT_3:** Ondansetron, Granisetron, Dolansetron, Tropisetron, Cilansetron.
- **4.7. Antagonişti ai receptorilor pentru neurokinină NK-1:** Aprepitant, Fosaprepitant.

460

4. Antiemetice
Clasificare (continuare)

- **4.8. Corticosteroizi:** Dexametazona, Metilprednisolon.
- **4.9. Derivaţi de *Marijuana*:** Dronabinol, Nabilone.
- **4.10. Anxiolitice-sedative-hipnotice din grupa benzodiazepine.**
- **4.11. Antiemetice cu acţiune periferică:**
  - Anestezicele locale administrate pe cale orală: Procaina clorhidrică, Benzocaina;
  - Sifon, ceai din droguri vegetale (mentă, melissa, muşeţel, anison).

461

1.2.1. Agoniști ai receptorilor pentru serotonină

- **Agoniști neselectivi ai 5-HT_{1D} și 5-HT_{1B}: Sumatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Zolmitriptan**
  - Indicații: tratamentul și profilaxia crizei de migrenă și ale altor cefalei vasculare.
  - Efecte adverse: alterarea sensibilității (parestezii), dureri anginoase, tahicardii.
  - Contraindicații: angina pectorală, leziuni ateromatoase coronariene severe.

279

Agoniști ai receptorilor pentru serotonină

- **Agoniști selectivi ai R5HT_4: Cisaprid, Norcisaprid**
  - Mecanisme de acțiune: eliberează acetilcolina la nivelul sistemului nervos enteric; agoniști ai receptorilor 5HT_4.
  - Efecte farmacodinamice: stimulează peristaltismul eso-gastro-intestinal; relaxează pilorul și creste tonusul cardiei.
  - Indicații: prokinetic (hipomotilitate gastro-intestinală, reflux gastro-esofagian, gastropareze din diabet zaharat).
  - Efecte adverse: diaree, crampe abdominale, cefalee, aritmii severe.
- **Agoniști parțiali ai R5HT_4: Tegaserod**
  - Mecanism de acțiune: agonist parțial al receptorilor 5HT_4.
  - Indicații: colon iritabil.

280

Agoniști ai receptorilor pentru serotonină

- **Agoniști selectivi ai R5HT_{1A}: Buspirona, Ipsapirona, Gepirona, Tandospirona**
  - Mecanism de acțiune: agonist parțial al receptorilor 5-HT_{1A}.
  - Efecte farmacodinamice: anxiolitice fără efecte sedative.
  - Farmacocinetică: supuse efectului primului pasaj, formează metaboliți activi (un derivat piperazinic blocant al receptorilor α_2), timp de acțiune scurt.
  - Indicații: anxiolitic (nu sunt eficiente în atacuri de panică).
  - Contraindicații: tulburări de ritm.
  - Efecte adverse: tahicardii, nervozitate, parestezii, stări confuzionale, tulburări gastro-intestinale, mioză (dependent de doză), creșteri ale valorilor TA când se asociază cu IMAO.
  - Nu determină adicție.

281

Antagonişti ai receptorilor 5-HT_3
Ondansetron, Granisetron, Dolansetron, Tropisetron, Cilansetron

- Mecanism de acţiune: antagonişti ai receptorilor $5HT_3$.
- Efecte farmacodinamice: antiemetic, antidepresiv.
- Indicaţii:
  - antiemetic de elecţie pentru vărsăturile induse de terapia antineoplazică (citostatice, radioterapie);
  - prevenirea şi tratamentul vărsăturilor postoperatorii.
- Efecte adverse:
  - cefalee, roşeaţă facială, astenie;
  - constipaţie/diaree, crampe abdominale, creşteri ale transaminazelor;
  - injectare rapidă intravenos: tulburări de vedere tranzitorii, aritmii.
- Contraindicaţii: sarcină.
- Este necesară reducerea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică sau renală.

462

Alte antiemetice

- **Antagonişti ai receptorilor pentru neurokinină NK-1:** Aprepitant, Fosaprepitant
  - Mecanism de acţiune: antagonişti ai receptorilor pentru neurokinină NK-1;
  - Indicaţii: antiemetice pentru vărsăturile induse de citostatice.
  - Efecte adverse: cefalee, constipaţie/diaree, crampe abdominale, creşteri ale transaminazelor.
- **Corticosteroizi:** Dexametazona, Metilprednisolon
  - Mecanism de acţiune: nu se cunoaşte mecanismul prin care se exercită efectul antiemetic.
  - Indicaţii: antiemetice pentru vărsăturile induse de citostatice (alternativă).

463

Alte antiemetice

- **Derivaţi de *Marijuana*:** Dronabinol, Nabilone
  - Mecanism de acţiune: agonişti ai receptorilor canabinoizi.
  - Efecte farmacodinamice: antiemetic.
  - Indicaţii: antiemetice pentru vărsăturile induse de citostatice (alternativă).
  - Efecte adverse: somnolenţă, ameţeli, stare confuzivă, manifestări psihotice, euforie / disforie; hipotensiune posturală, tahicardie.
  - Contraindicaţii: insuficienţă hepatică avansată.
- **Anxiolitice-sedative-hipnotice din grupa benzodiazepine:**
  - Efectul antiemetic slab este atribuit efectului anxiolitic, sedativ.

464

5. Laxative/purgative
Clasificare

- **5.1. Purgative iritante sau stimulante (purgative de contact):**
  - ulei de ricin (p.o.);
  - purgative antrachinonice:
    - extracte din surse vegetale (senna, frangula, rhubarba, aloe, crușin etc), Acid crisofanic, Fenolftaleina (p.o.);
    - Bisacodil (p.o./intrarectal).
- **5.2. Purgative de volum:**
  - Coloizi hidrofili şi fibre nedigerabile:
    - Coloizi hidrofili: agar (geloza), extracte din algele marine *Gelidium*, extract de *Chondrus*, metilceluloză, carboximetilceluloză.
    - Fibre nedigerabile: tărâțe de grâu sau alte fibre vegetale (semințe de *Psylla*, semințe de in).

465

Laxative/purgative
Clasificare (continuare)

- Purgative osmotice:
  - săruri: Hidroxid de magneziu, Citrat de magneziu, Sulfat de magneziu, Sulfat de sodiu, Fosfat de sodiu, Tartrat dublu de sodiu şi potasiu;
  - Lactuloză (dizaharid sintetic);
  - Macrogoli (amestec de polimeri, de ex, Forlax®).
- **5.3. Purgative de progresie** (lubrefiante):
  - Docusat (p.o./intrarectal);
  - ulei de parafină, ulei de măsline, ulei de floarea-soarelui (p.o.);
  - glicerină (intrarectal).

466

Laxative/purgative

- În funcție de substanță sau doză, efectul poate fi:
  - laxativ → se elimină un scaun format, de consistență normală.
  - drastic → scaunele sunt apoase, frecvente şi însoțite de colici.
- Indicații:
  - toxiinfecții alimentare, intoxicații cu substanțe administrate per os;
  - afecțiuni în care consistența scaunului trebuie să fie moale (ex: hemoroizi) sau afecțiuni în care trebuie evitat efortul de defecare (ex: IC, hernia inghinală etc.);
  - constipația habituală (cu prudență, pentru a nu crea obișnuință);
  - ca terapie adjuvantă (unele cazuri ale tratamentului antihelmintic).
- Contraindicațiile purgativelor:
  - insuficiență hepatică, renală;
  - durerile abdominale nediagnosticate, apendicita acută;
  - stările de deshidratare;
  - iminența de avort, perioada de alăptare.
- Prudență la copii, pentru a evita riscul deshidratării rapide.

467

6. Antidiareice

- Clasificare:
  - ❖ **6.1. Derivaţi de sinteză ai opioizilor**, agonişti cu afinitate slabă pe receptorii opioizi μ:
    - Loperamid;
    - Difenoxilat;
    - Difenoxin (metabolit al Difenoxilat).
  - ❖ **6.2. În experiment clinic**: agonişti ai receptorilor α_2 presinaptici centrali (Clonidina).
- Indicaţii: diaree acută nespecifică, diareea din bolile inflamatorii cronice ale intestinului.
- Contraindicaţii: colite ulcerative (se poate induce megacolon toxic), infecţii cu *Shigella, Salmonella*.

468

7. Substituenţi ai enzimelor digestive (ai amilazei, tripsinei, lipazei)

- Clasificare:
  - ❖ **Enzime pancreatice** (tripsina, lipaza, amilaza): Digestin®, Mexaze®, Mexaform®, Triferment®, Kreon®.
  - ❖ **Asocieri între enzimele pancreatice şi alte substanţe utile în digestie**:
    - Asociere cu bilă: Panzcebil®, Festal®, Digestal forte®.
    - Asociere cu acid dehidrocolic: Zymogen®.
- Indicaţii:
  - ❖ insuficienţă secretorie a pancreasului exocrin (pancreatite cronice, fibroza chistică a pancreasului, dispepsii de fermentaţie / putrefacţie);
  - ❖ excese alimentare cu tulburări dispeptice.
- Asocierile între enzimele pancreatice şi bilă sunt contraindicate în litiaza biliară.

469

8. Coleretice şi colagoge

- Terminologie:
  - ❖ coleretice = intensifică procesul de formare a bilei;
  - ❖ colagoge (colecistokinetice) = stimulează procesul de evacuare a bilei (stimulează motilitatea veziculei biliare);
  - ❖ colespasmolitice = relaxează sfincterul Oddi.
- Clasificare:
  - ❖ Coleretice:
    - de origine animală: săruri şi acizi biliari;
    - de origine vegetală: Anghirol(+) (extract de *Cinara Scolimus*), extract / infuzie de boldo (*Pneumus boldus*), uleiuri volatile sau eterice (mentol, borneol, pinen, cineol): Rowachol® (asociere de uleiuri volatile), Boldocholin® (mentol + acid salicilic + carbonat de magneziu + extract de boldo).
    - sintetice: Salicilat de sodiu, Propilbenzen.
  - ❖ Colagoge:
    - alimentare: ulei de măsline, de floarea-soarelui, gălbenuş de ou, smântână;
    - Sulfat de magneziu (monoterapie sau în combinaţie cu peptona (Peptocolin(+)).

470

Coleretice şi colagoge
Indicaţii şi contraindicaţii

- Indicaţii:
  - Coleretice:
    - stări de malabsorbţie a lipidelor şi vitaminelor liposolubile;
    - colecistite cronice;
    - litiază biliară;
    - ateroscleroză;
    - constipaţie prin cantitate insuficientă de bilă;
    - meteorism;
    - sindroame migrenoide.
  - Colagoge:
    - hipotonia colecistului, hipokinezia colecistului;
    - colecistite cronice nelitiazice.
- Contraindicaţii: icter obstructiv, hepatită acută. Colagogele sunt contraindicate şi în litiaza biliară.

471

9. Influenţarea farmacologică a litiazei biliare
Acid ursodeoxicolic, Acid chenodeoxicolic

- **Influenţarea farmacologică a litiazei biliare**
  - Acid chenodeoxicolic;
  - Acid ursodeoxicolic;
  - Acid dehidrocolic;
  - Monooctanoin.
- **Acid chenodeoxicolic**
  - Mecanism de acţiune: inhibarea hidroximetilglutaril-coenzima A reductazei.
  - Indicaţii: litiaza biliară cu calculi de colesterol.
  - Efecte adverse: diaree, creşterea transaminazelor, creşte LDL-colesterol în sânge.
  - Contraindicaţii: icter obstructiv, colici biliare frecvente, colestază, colecistită, angiocolită, hepatopatii, boli gastro-intestinale severe, insuficienţă renală. avansată, pacienţi cardiovasculari, sarcină.
  - Interacţiuni medicamentoase: absorbţie redusă în prezenţa antiacidelor cu aluminiu, colestipolului, colestiraminei.

472

Influenţarea farmacologică a litiazei biliare
Acid ursodeoxicolic, Acid chenodeoxicolic (continuare)

- **Acid ursodeoxicolic**
  - Mecanism de acţiune: scade repede şi puternic secreţia colesterolului în bilă, ca urmare a reducerii absorbţiei sale din intestin şi a stabilizării membranei canaliculare a hepatocitelor.
  - Indicaţii: litiaza biliară cu calculi de colesterol, boli hepatice cronice cu colestază (ciroza biliară primară).
  - Efecte adverse: diaree, greaţă, vărsături, creşterea transaminazelor.
- Întreruperea administrării nu se face brusc (risc de refacere a calculilor).

473

10. Lipotrope, hepatoprotectoare, amoniofixatoare
Clasificare

- **10.1. Lipotrope** (= împiedică degenerescenţa grasă a ficatului) şi **hepatoprotectoare** (= împiedică sau reduc necroza hepatică):
  - Colina; Metionina;
  - Mezoinozitol;
  - Acid aspartic;
  - fosfolipide;
  - asocieri: Metaspar(+) (metionină + vitamine B + acid aspartic); Mecopar(+) (colină + metionină + vitamine B).
- **10.2. Amoniofixatoare** (= reduc hiperamoniemia din insuficienţa hepatică sau de alte cauze):
  - Arginină-Sorbitol®;
  - Acid glutamic (Glutarom(+));
  - Glutamat de sodiu, potasiu şi calciu (Multiglutin(+));
  - Ornitină (Ornicetil) ;
  - asocieri: Purinor® (ornitină şi adenină + xantină + fructozodifosfat de magneziu + orotat de potasiu).

474

10.1. Lipotrope şi hepatoprotectoare
Colina, Metionina, Mezoinozitolul

- **Colina**
  - Este o bază azotată, care intră în structura acetilcolinei şi a lecitinei.
  - Indicaţii: steatoză hepatică, hepatită cronică, ciroză, retinopatie şi neuropatie diabetică.
- **Metionina**
  - Este un aminoacid esenţial.
  - Indicaţii: în hepatite cronice, ciroze, unele insuficiente hepatice.
- **Mezoinozitol**
  - Este numit şi factorul bios I sau vitamina I.
  - Intră în structura inozitidfosfatidelor.
  - Indicaţii: se foloseşte frecvent asociat cu alte hepatoprotectoare.

475

Lipotrope şi hepatoprotectoare
Acid aspartic

- **Acid aspartic**
  - Are efect hepatoprotector prin următoarele mecanisme:
    - participă la biosinteza nucleotidelor pirimidinei (a acizilor nucleici şi, în ultimă instanţă, a proteinelor);
    - intensifică sinteza coenzimelor uridinice, ceea ce explică creşterea conjugării bilirubinei;
    - restabileşte fosforilarea oxidativă şi, prin aceasta, metabolismul energetic;
    - inhibă deconjugarea bilirubinei;
    - fixează amoniacul prin una din grupările sale carboxilice;
    - stimulează ureopoeza, înlăturând excesul de amoniac, prin transformarea sa în uree.
  - Indicaţii: hepatite cronice, ciroze, insuficienţe hepatice.

476

10.2. Amoniofixatoare

- Indicaţii: stări de hiperamoniemie, stări de denutriţie, precomă hepatică, comă hepatică, encefalopatie portală.
- Particularităţi:
  - **Arginina-Sorbitol®**
    - Arginina are rol important în ciclul ureei şi scade concentraţia de amoniac din sânge, Sorbitolul serveşte la vehicularea argininei şi ca substrat energetic pentru utilizarea acesteia.
    - Contraindicaţii: acidozele hipercloremice.
  - **Acid glutamic şi Glutamat de sodiu, de potasiu şi de calciu** acţionează ca detoxifianţi prin fixarea amoniacului.
  - **Ornitina**
    - Scade hiperamoniemia, detoxificând organismul.
    - Contraindicaţii: insuficienţă renală severă. Prudenţă în primul trimestru de sarcină. Nu se asociază în aceeaşi perfuzie cu Penicilină, Rifampicină, Meprobamat, Diazepam, Fitomenadionă.

477

Tratamentul encefalopatiei portale

- Tratamentul encefalopatiei portale:
  - Acid glutamic; Glutamat de sodiu, potasiu şi calciu;
  - Lactuloză;
  - Neomicină.
- **Acid glutamic, Glutamat de sodiu, de potasiu şi de calciu** → acţionează ca detoxifianţi prin fixarea amoniacului.
- **Lactuloza**
  - Este un dizaharid sintetic: galactoza -fructoza, neabsorbabil.
  - Mecanism de acţiune: insuficient cunoscut (prin degradarea de către bacteriile intestinale la acid lactic, acid acetic şi alti acizi organici → poate facilita "pomparea" ionului de amoniu şi a altor posibile toxine pentru SNC în tractul intestinal).
- **Neomicina**
  - Este antibiotic aminoglicozidic neabsorbabil.
  - Indicaţii: coma hepatică (prin suprimarea florei coliforme pentru o perioadă îndelungată → scade intoxicaţia cu amoniu, prin captarea de proteine).

478

11. Agenţi activi farmacologic indicaţi în tratamentul afecţiunilor inflamatorii cronice intestinale

- **Corticosteroizi şi alţi agenţi imunosupresori.**
- **Salicilaţi:**
  - Acid 5-aminosalicilic (5-ASA);
  - Mesalamina;
  - Sulfasalazina (sulfapiridin + acid 5-aminosalicilic, unite printr-o grupare "azo");
    - Efecte adverse: greaţă, disconfort abdominal, cefalee, inhibarea absorbţiei acidului folic, reacţii alergice, deprimare severă a măduvei hematoformatoare, stare generală influenţată.
  - Olsalazine;
  - Balsalazide.

Indicaţii: afecţiuni inflamatorii cronice intestinale (colite ulcerative, boala Crohn).

479

Analgezice – antipiretice – antiinflamatoare

1. Antiinflamatoare nesteroidiene
2. Analgezice – antipiretice fără efect antiinflamator
3. Antireumatismale modificatoare ale bolii
4. Imunomodulatoare cu indicații în afecțiunile reumatismale
5. Agenți activi farmacologic indicați în tratamentul gutei

1. Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) Clasificare

- **1.1. Derivați salicilați:**
  - 1.1.1. Acid acetilsalicilic.
  - 1.1.2. Alți derivați salicilați: Colinsalicilat de sodiu, Salicilat de sodiu, Salicilat de magneziu, Tiosalicilat de sodiu, Acid salicilsalicilic (Salsalate), Diflunisal.
- **1.2. Derivați de acid propionic:** Ibuprofen, Ketoprofen, Naproxen, Fenoprofen, Pirprofen, Carprofen, Oxaprozin, Tiaprofen.
- **1.3. Derivați de acid fenilalcanoic:** Flurbiprofen.
- **1.4. Derivați de acid acetic:** Etodolac.
- **1.5. Derivați de acid fenilacetic:** Diclofenac.
- **1.6. Derivați de acid pirolacetic:** Tolmetin.
- **1.7. Sulfoxizi:** Sulindac.
- **1.8. Derivați de indol:** Indometacin.

481

Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) Clasificare (continuare)

- **1.9. Cetone:** Nabumetona.
- **1.10. Derivați pirazolonici:** Fenilbutazona, Oxifenilbutazona, Azapropazona.
- **1.11. Oxicami:** Piroxicam, Ampiroxicam, Meloxicam, Tenoxicam, Droxicam.
- **1.12. Fenamați:** Acid mefenamic, Meclofenamat, Acid flufenamic, Acid tolfenamic, Acid niflumic.
- **1.13. Diferite structuri:**
  - Pirfenidone;
  - Tenidap;
  - Nimesulid;
  - Inhibitori selectivi de ciclooxigenază-2: Celecoxib, Parecoxib, Valdecoxib, Etoricoxib.

482

1.1. Derivați salicilați

1.1.1. Acid acetilsalicilic – mecanisme moleculare de acțiune

➢ **A. Antiinflamator:**

❖ mecanisme mediate de prostaglandine:

- inhibă ireversibil COX-1, COX-2 și COX-3;
- antagonist competitiv al receptorilor pentru PGE1 și PGF2alfa;

❖ mecanisme neprostaglandinice:

- inhibă migrarea PMN și macrofagelor în focarul inflamator;
- inhibă aderarea PMN la endoteliul lezat și a PMN între ele;
- inhibă sinteza și eliberarea de către PMN a radicalilor liberi de oxigen (în special, a anionului superoxid);
- inhibă enzimele proteolitice din monocite;
- inhibă activarea lizozomilor și eliberarea de enzime lizozomale din monocite;
- inhibă sinteza de colagenaze din monocite;
- inhibă sinteza și eliberarea factorilor de activare a osteoclastelor;

463

Acid acetilsalicilic – mecanisme moleculare de acțiune (continuare)

- inhibă sinteza factorului reumatoid;
- inhibă sinteza kininelor;
- inhibă sinteza mucopolizaharidelor, proteoglicanilor și glucozaminoglicanilor;
- inhibă eliberarea de citokine proinflamatorii din celulele sinoviale;
- stimulează limfocitele T supresor.

➢ **B. Antipiretic:**

❖ mecanism central:

- inhibă COX la nivelul SNC;
- inhibă sinteza și eliberarea de IL-1 de către hipotalamus;

❖ mecanism periferic:

- vasodilatația și transpirația determină pierderi de căldură;
- scade sensibilitatea receptorilor periferici pentru IL-1.

464

Acid acetilsalicilic – mecanisme moleculare de acțiune (continuare)

➢ **C. Analgezic:**

❖ mecanism central:

- inhibarea unor centri subcorticali ai durerii;

❖ mecanism periferic:

- durerea scade datorită efectului antiinflamator.

➢ **D. Antiagregant plachetar:**

❖ prin inhibarea tromboxan-sintetazei (aceasta va inhiba eliberarea de tromboxan A2);

❖ efectul se manifestă doar la doze mici (80-325 mg/zi), se pierde la creșterea dozei, se menține 5-7 zile după ultima doză.

Obs.: administrarea unor doze mari și/sau pe durate mari de timp determină inhibarea sintezei unor factori ai coagulării.

465

Acid acetilsalicilic - farmacocinetică

- Absorbție: bună după administrare p.o. (la nivelul mucoasei gastrice și duodeno-jejunale).
- $T_{1/2}$ = 15 minute.
- Metabolizare: rapidă de către esterazele plasmatice și tisulare → rezultă acetat și salicilat.
  - salicilatul este metabolit activ, cu $t_{1/2}$ lung, care se metabolizează prin conjugare și se elimină parțial ca atare, parțial prin secreție tubulară renală;
  - salicilatul are cinetică saturabilă, traversează ușor barierele fiziologice (inclusiv bariera hemato-encefalică și feto-placentară), se concentrează în sinoviale.

486

Acid acetilsalicilic – indicații și contraindicații

- Indicații:
  - antiagregant plachetar (la doze între 70-80mg/zi și 325mg/zi);
  - analgezic;
  - antipiretic;
  - antiinflamator;
  - alte indicații la doze cu efect antiagregant plachetar: încetinește evoluția cataractei; scade frecvența cancerului de colon.
- Contraindicații:
  - ulcer peptic;
  - la copii mici cu afecțiuni febrile virale (viroze respiratorii, rujeolă, varicelă);
  - astm bronșic și alte forme de alergie;
  - sarcină, perioada alăptării;
  - insuficiența renală severă, insuficiența hepatică severă;
  - hemofilie tip A;
  - psihoze endogene.

487

Acid acetilsalicilic – efecte adverse și toxice

- Gastro-intestinale (inclusiv la dozele cu efect antiagregant plachetar): de la ulcerații superficiale și microhemoragii, până la perforarea mucoasei digestive.
- Hepatice: insuficiență hepatică acută (sindrom Reye) la copii mici cu afecțiuni febrile virale; hepatite asimptomatice la cei cu boli cronice autoimune (LES, poliartrită reumatoidă).
- Renale: retenție de apă și NaCl; nefrite interstițiale, tubulopatii.
- Bronșice: bronhoconstricție (numai la unele persoane cu astm bronșic).
- Hematologice:
  - la doze toxice: efect anticoagulant;
  - la cei cu colagenoze: anemie hemolitică autoimună.
- Cardiovascular: la doze toxice: vasodilatație cu hipotensiune arterială și deprimare miocardică.

488

Acid acetilsalicilic – efecte adverse şi toxice (continuare)

- SNC: - la doze mici: efect euforic discret;
  - la doze mari: stimularea centrilor respiratori cu hipercapnee, salicilism (hipoacuzie, tinitusuri, vertij);
  - la doze toxice: inhibarea centrului respirator (determină acidoză metabolică), hipertermie, halucinaţii, delir, comă.
- Imunosupresie: pe componenta celulară (sunt stimulate limfocitele T supresoare).
- Reacţii imunologice de tip I şi de tip III.
- Agravarea leziunilor cartilajului articular.
- Alte efecte:
  - inhibarea enzimelor respiratorii tisulare, inhibarea reacţiilor ATP-dependente (produce decuplarea fosforilării oxidative);
  - la doze ≤ 2 g/zi → creşterea nivelului plasmatic al acidului uric;
  - la doze ≥ 4 g/zi → scăderea uricemiei.

489

Acid acetilsalicilic – interacţiuni
Nu se asociază Acid acetilsalicilic

- în doze antiagregante, cu nitriţi/nitraţi → creşte riscul de hemoragii (asocierea este realizată sub supravegherea cardiologului);
- cu alte AINS, uricozurice (Probenecid, Sulfinpirazona), Fenitoin, Metotrexat, antidiabetice orale → cresc concentraţiile plasmatice de Acid acetilsalicilic, prin deplasarea de pe proteinele plasmatice;
- cu glucocorticosteroizi → scade nivelul plasmatic de salicilaţi;
- cu diuretice → scad efectele diuretic şi natriuretic al diureticelor de ansă (plus efectul antihipertensiv al Furosemidului), scade activitatea farmacologică a Spironolactonei;
- cu Acetazolamida → creşte eliminarea de salicilaţi;
- cu Penicilina G → competiţionează la mecanismul de secreţie tubulară renală şi scade efectul uricozuric al acidului acetilsalicilic;
- cu Clorura de amoniu → scade eliminarea salicilaţilor;
- Alcoolul etilic agravează sângerarea gastro-intestinală produsă de salicilaţi.

490

1.1.2. Alţi derivaţi salicilaţi
Colinsalicilat de sodiu, Salicilat de sodiu, Salicilat de magneziu, Tiosalicilat de sodiu, Acid salicilsalicilic (Salsalate), Diflunisal

- Mecanism de acţiune: inhibarea COX-1 şi COX-2.
- Efecte farmacodinamice: efect antiinflamator slab, efecte analgezic şi antipiretic de intensitate medie, comparativ cu Acidul acetilsalicilic.
- Avantaje: se concentrează mai puţin în sinovială, lezează mai puţin cartilajul articular, pot fi administraţi la persoane cu afecţiuni hematologice, renale, bronşice.
- Indicaţii: afecţiuni inflamatorii reumatismale cronice (poliartrită reumatoidă, osteoartrite etc); analgezic (colici biliare, dismenoree etc).
- Efecte adverse şi contraindicaţii: asemănătoare cu ale Acidului acetilsalicilic.
- **Diflunisal**:
  - ❖ efect antipiretic mai slab decât al Acidului acetilsalicilic;
  - ❖ are acţiune mai lungă şi este mai puţin iritant gastric decât Acidul acetilsalicilic; prin metabolizare, formează salicilat şi acetat.

491

1.2.2. Antagonişti ai receptorilor pentru serotonină
Antagonişti ai receptorilor 5-HT_{2A}/5-HT_{2C}
Trazodone, Nefazodone, Mirtazapine

- Mecanism de acţiune: antagonişti ai receptorilor 5-HT_{2A}/5-HT_{2C}.
- Indicaţii: depresii.
- Efecte adverse:
  - Trazodone, Nefazodone: somnolenţă / insomnie, ameţeli, greaţă, stare de agitaţie psihomotorie;
  - Mirtazapine: somnolenţă, creşterea apetitului, creştere ponderală, ameţeli.

282

Antagonişti ai receptorilor 5-HT_3: Ondansetron, Granisetron, Dolansetron, Tropisetron, Alosetron, Cilansetron

- Mecanism de acţiune: antagonişti ai receptorilor 5HT_3.
- **Ondansetron, Granisetron, Dolansetron, Tropisetronm Cilansetron**
  - Efecte farmacodinamice: antiemetic, antidepresiv.
  - Indicaţii: antiemetice de elecţie pentru vărsăturile induse de citostatice.
  - Efecte adverse: cefalee, constipaţie / diaree, crampe abdominale, aritmii severe.
  - Contraindicaţii: sarcină.
  - Este necesară reducerea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică şi renală.
- **Alosetron**
  - Indicaţii: colon iritabil.

283

Alţi antagonişti ai receptorilor pentru serotonină

- **Ritanserine**
  - Mecanism de acţiune: antagonist al receptorilor 5HT_2.
  - Efecte farmacodinamice: modifică timpul de sângerare, reduce formarea tromboxanului, alterează funcţia plachetară.
  - Indicat ca antiagregant.
- **Ketanserina**
  - Mecanisme de acţiune:
    - antagonist al receptorilor 5-HT_{1C} şi 5-HT_2;
    - antagonist al receptorilor α_1.
  - Efecte farmacodinamice:
    - antagonizează agregarea plachetară;
    - vasodilataţie.
  - Indicaţii: HTA, vasospasm.

284

1.2. Derivați ai acidului propionic
Ibuprofen, Ketoprofen, Naproxen, Fenoprofen, Pirprofen, Carprofen, Oxaprozin, Tiaprofen

- Mecanism de acțiune: inhibarea COX-1 și COX-2.
  - Ketoprofen inhibă și lipoxigenaza și sinteza de leucotrienă B_4.
- Efecte farmacodinamice:
  - antiinflamator de intensitate medie;
  - analgezic: efect cel mai puternic dintre toate AINS (Pirprofen are cea mai mare putere analgezică dintre acești derivați);
  - antipiretic de intensitate medie, comparativ cu Acidul acetilsalicilic;
  - efect antiagregant plachetar, independent de doză.
- Farmacocinetică: absorbție rapidă; $t_{1/2}$ scurt (excepție: Ketoprofen și Naproxen cu $t_{1/2}$ mediu → 2 administrări/zi, Oxaprozin → 1 administrare la 5-14 zile, Carprofen → 1 administrare/zi).
  - Ketoprofen circulă legat de proteinele plasmatice (99%), dar nu interferă cu transportul plasmatic al anticoagulantelor orale cumarinice sau al glicozizilor cardiotonici.

492

Derivați ai acidului propionic
Ibuprofen, Ketoprofen, Naproxen, Fenoprofen, Pirprofen, Carprofen, Oxaprozin, Tiaprofen (continuare)

- Indicații:
  - afecțiuni inflamatorii: boli reumatismale cronice (poliartrită reumatoidă, osteoartrite etc), afecțiuni ORL, stomatologice, ginecologice etc;
  - analgezic în dismenoree, postoperator, colici biliare, etc;
  - alte indicații:
    - Ibuprofen: migrenă; antipiretic și analgezic la copii;
    - Ketoprofen, Naproxen: criza acută de gută; Oxaprozin: terapia de fond a gutei;
    - Pirprofen: analgezic în neoplazii (avantaj: nu determină adicție, nu determină constipație).
- Contraindicații: ulcer peptic; hemofilie; insuficiența renală severă, insuficiența hepatică severă, insuficiența cardiacă, HTA severă; IMA; astm bronșic (cu excepția Ketoprofen) și alte forme de alergie; sarcină, alăptare; copii (excepție: Ibuprofen).

493

Derivați ai acidului propionic
Ibuprofen, Ketoprofen, Naproxen, Fenoprofen, Pirprofen, Carprofen, Oxaprozin, Tiaprofen (continuare)

- Efecte adverse:
  - la nivelul SNC: tinitusuri, hipoacuzie, vertij, cefalee, la pacienții cu LES → meningită asimptomatică;
  - efecte gastro-intestinale mult reduse comparativ cu Acidul acetilsalicilic: iritație a mucoasei, ulcerații, hemoragii;
  - retenție de apă și NaCl;
  - alte: medulotoxicitate (anemie aplastică, granulocitopenie, agranulocitoză), nefrotoxicitate (nefrite interstițiale, sindrom nefrotic, insuficiență renală acută), hepatotoxicitate, reacții imunologice de tip I, II, III.
- Interacțiuni:
  - Ketoprofen este singurul AINS care poate fi administrat la pacienți tratați cu anticoagulante orale cumarinice sau cu digitalice.

494

1.3. Derivați ai acidului fenilalcanoic
Flurbiprofen

- Mecanism de acțiune: inhibarea COX-1 = COX-2;
- Efecte farmacodinamice: efecte antiinflamator și analgezic de intensitate medie, efect antipiretic de intensitate redusă, comparativ cu Acidul acetilsalicilic.
- Farmacocinetică: prezintă circuit entero-hepatic, se concentrează bine în sinovială.
- Indicații:
  - afecțiuni inflamatorii reumatismale cronice (poliartrită reumatoidă, osteoartrite, spondilita ankilopoetică, artrită juvenilă etc);
  - analgezic, în colici biliare, dismenoree, migrenă, postoperator etc;
  - intraoperator, topic, în oftalmologie (pentru a preveni miozitele).
- Efecte adverse: simptome gastro-intestinale mult reduse (15-20% dintre pacienții tratați p.o.); granulocitopenie, anemie hemolitică autoimună.

495

1.4. Derivați de acid acetic
Etodolac

- Mecanism de acțiune: inhibarea COX-1 < COX-2;
- Efecte farmacodinamice: efect antiinflamator de intensitate medie, comparativ cu Acidul acetilsalicilic.
- Avantaje: leziuni gastrice mult reduse.
- Indicații: afecțiuni inflamatorii articulare (poliartrită reumatoidă, osteoartrite, spondilită ankilopoetică etc).
- Efecte adverse:
  - similare celorlalte AINS;
  - cefalee, somnolență/insomnie,confuzie, parestezii, tremor, erupții cutanate.

496

1.5. Derivați de acid fenilacetic
Diclofenac

- Mecanism de acțiune: inhibarea COX-1 = COX-2;
- Efecte farmacodinamice: efect antiinflamator puternic, efect analgezic mediu.
- Avantaje: se concentrează puternic în sinovială, nu agravează puternic leziunile cartilajului articular.
- Farmacocinetică: absorbție: foarte bună; metabolizare: hepatică, efect al primului pasaj hepatic, prezintă circuit entero-hepatic; eliminare: renal (2/3) și biliar (1/3).
- Indicații:
  - afecțiuni inflamatorii articulare (poliartrită reumatoidă, osteoartrite etc) și extraarticulare;
  - criza acută de gută;
  - analgezic în colici biliare, renale, postoperator, flebite, tromboflebite, traumatisme osteoarticulare, dismenoree etc.;
  - profilaxia miozitelor în oftalmologie.

497

Derivați de acid fenilacetic
Diclofenac (continuare)

- Efecte adverse:
  - iritație gastro-intestinală → foarte puternică;
  - retenție de apă și sare → foarte puternică;
  - creșterea transaminazelor serice;
  - slab medulotoxic (granulocitopenie) și nefrotoxic.

498

1.6. Derivați de acid pirolacetic
Tolmetin

- Mecanism de acțiune: inhibarea COX-1 < COX-2;
- Efecte farmacodinamice: antiinflamator, analgezic, antipiretic de intensitate medie.
- Farmacocinetică: circuit entero-hepatic, $t_{1/2}$ foarte scurt.
- Avantaje: leziuni gastrice mult reduse.
- Indicații: poliartrită reumatoidă, osteoartrită, spondilită ankilopoetică, artrită juvenilă.
- Efecte adverse:
  - similare celorlalte AINS;
  - reacții alergice.

499

1.7. Sulfoxizi
Sulindac

- Este promedicament.
- Farmacocinetică: se transformă hepatic în metabolit activ sulfidic, prezintă circuit entero-hepatic.
- Indicații:
  - afecțiuni inflamatorii articulare (poliartrită reumatoidă, osteoartrite etc);
  - analgezic.
- Efecte adverse:
  - iritație gastro-intestinală (ulcerații superficiale, hemoragii gastro-intestinale);
  - medulotoxicitate (anemie aplastică, agranulocitoză);
  - nefrotoxicitate;
  - creșterea transaminazelor serice;
  - reacții imunologice de tip I și III.

500

1.8. Derivați de indol
Indometacin

- Mecanism de acțiune: inhibarea COX-1 >> COX-2.
- Efecte farmacodinamice: efect antiinflamator foarte puternic, efect analgezic foarte slab, efect antipiretic mediu.
- Farmacocinetică: absorbție foarte bună; metabolizare hepatică; eliminare: renal.
- Indicații:
  - afecțiuni inflamatorii articulare (poliartrită reumatoidă, osteoartrite etc);
  - afecțiuni inflamatorii extraarticulare (pericardite, pleurite, pleurezii, uveită etc);
  - criza acută de gută;
  - analgezic în colici biliare, renale, postoperator, dismenoree etc.
  - persistență de canal arterial la nou-născut;
  - febră (din boala Hodgkin, febră refractară la alte terapii);
  - tocolitic în travaliul prematur → indicație discutabilă.

501

Derivați de indol
Indometacin (continuare)

- Efecte adverse:
  - iritație gastro-intestinală (dureri abdominale, ulcerații ale mucoasei, hemoragii, diaree, pancreatite hemoragice, ictere colestatice, hepatită acută toxică) → foarte puternică;
  - retenție de apă și NaCl → foarte puternică;
  - SNC: cefalee, vertij, depresie psihică, halucinații, psihoze, coșmar, delir;
  - lezarea cartilajului articular;
  - medulotoxicicitate (anemie aplastică, neutropenie, trombocitopenie);
  - nefrotoxic puternic;
  - hiperkaliemie;
  - leziuni retiniene (în administrare cronică și în doze mari);
  - reacții imunologice de tip I și III.

502

1.9. Cetone
Nabumetona

- Este promedicament.
- Mecanism de acțiune: inhibarea COX-1 = COX-2.
- Farmacocinetică: prin metabolizare se formează un compus mai activ decât cel parental.
- Indicații: poliartrită reumatoidă, osteoartrite.
- Efecte adverse:
  - diaree, greață, dureri abdominale, cefalee;
  - erupții cutanate:
  - creșterea transaminazelor serice.

503

1.10. Derivați pirazolonici

Fenilbutazona, Oxifenilbutazona, Azapropazona

- Mecanism de acțiune: inhibarea COX-1 > COX-2;
- Efecte farmacodinamice: efect antiinflamator, analgezic, antipiretic foarte puternice.
- Farmacocinetică: absorbție foarte bună; se leagă în proporție de peste 90% de proteinele plasmatice; metabolizare hepatică la compuși activi; eliminare: renal; $t_{1/2}$ lung.
- Indicații:
  - ❖afecțiuni inflamatorii reumatismale cronice (poliartrită reumatoidă, osteoartrite, spondilită ankilopoetică etc);
  - ❖tromboflebite, tromboze, dureri musculare, degerături;
  - ❖criza acută de gută.
- Efecte adverse: iritație gastro-intestinală (ulcerații superficiale, hemoragii gastro-intestinale); retenție de apă și sare; hepatotoxicitate; nefrotoxicitate; medulotoxicitate (anemie aplastică, agranulocitoză, granulocitopenie); nevrită optică; reacții imunologice de tip I și II.

504

1.11. Oxicami

Piroxicam, Ampiroxicam, Meloxicam, Tenoxicam, Droxicam

- Mecanism de acțiune: inhibarea COX-1 și COX-2; Piroxicam inhibă COX-1 >> COX-2; Meloxicam este relativ selectiv pe COX-2.
- Efecte farmacodinamice: efecte antiinflamator și analgezic puternice.
- Farmacocinetică: absorbție foarte bună neinfluențată de alimente; se leagă în proporție de 99% de proteinele plasmatice; metabolizare hepatică; eliminare: renal; $t_{1/2}$ foarte lung (Tenoxicam → cel mai lung $t_{1/2}$).
- Avantaje: se concentrează bine în sinovială, lezează mai puțin cartilajul articular.
- Indicații:
  - ❖afecțiuni inflamatorii reumatismale articulare (poliartrită reumatoidă, osteoartrite, spondilita ankilopoetică etc) și extraarticulare (periartrite, tendinite);
  - ❖criza acută de gută.
- Efecte adverse: la nivelul SNC (cefalee, vertij, tinitusuri); iritație gastro-intestinală mai puțin frecventă; retenție de apă și sare; reacții imunologice de tip I și III.

505

1.12. Fenamați

Acid mefenamic, Meclofenamat, Acid flufenamic, Acid tolfenamic, Acid niflumic

- Mecanism de acțiune: inhibarea COX-1 și COX-2;
- Efecte farmacodinamice: efect analgezic foarte puternic, efect antiinflamator slab.
- Produc leziuni severe ale:
  - ❖cartilajelor articulare (nu se admnistrează mai mult de 1 săptămână la adulți);
  - ❖cartilajelor de creștere (contraindicație absolută până la 18 ani).
- Indicații: analgezic în boli reumatismale, dismenoree, tromboflebite, dureri traumatice, în sfera ORL, ginecologică etc.
- Efecte adverse:
  - ❖Acid meclofenamic, Acid flufenamic: diaree;
  - ❖Acid mefenamic: diaree, erupții cutanate;
  - ❖Acid niflumic: iritație gastro-intestinală, în administrare îndelungată determină afectarea funcției renale, hepatice, tulburări hematologice.

506

1.13. Alte AINS
Nimesulid

- Mecanism de acțiune: inhibă selectiv COX-2, inhibă activarea neutrofilelor, inactivează radicalii liberi de oxigen.
- Farmacocinetică: prin metabolizare se formează un compus activ.
- Indicații:
- afecțiuni inflamatorii articulare și extraarticulare;
  - ❖ antipiretic;
  - ❖ analgezic.
- Efecte adverse: erupții cutanate, cefalee, greață, vărsături, dureri abdominale.

507

Alte AINS
Inhibitori selectivi de COX-2: Celecoxib, Parecoxib, Valdecoxib, Etoricoxib

- Mecanism de acțiune: inhibă selectiv COX-2.
- Efecte farmacodinamice: la nivel renal inhibă natriureza, determină retenție de apă și NaCl.
- Farmacocinetică: absorbție bună (Celecoxib: alimentele lipofile întârzie absorbția); metabolizare hepatică (Parecoxib se transformă în compus activ: Valdecoxib); eliminare renală.
- Indicații:
  - ❖ afecțiuni inflamatorii articulare (boală artrozică, poliartrită reumatoidă);
  - ❖ analgezic.
- Efecte adverse: efecte gastro-intestinale de intensitate redusă (greață, diaree, sângerări); edeme ale membrelor inferioare, HTA.
- Contraindicații: insuficiența renală.

508

2. Analgezice – antipiretice fără efect antiinflamator

- Clasificare:
  - ❖ 2.1. Derivați pirazolonici:
    - Aminofenazona;
    - Noraminofenazona;
  - ❖ 2.2. Fenacetina și metabolitul său activ, Acetaminofen;
  - ❖ 2.3. Zomepirac;
  - ❖ 2.4. Ketorolac.
- Mecanism de acțiune: inhibarea COX.
- Efecte farmacodinamice: analgezic și antipiretic.

509

2.1. Derivați pirazolonici

Aminofenazona și Noraminofenazona

- **Aminofenazona** → nu mai este folosită în terapie.
  - Efecte farmacodinamice: analgezic și antipiretic.
  - Farmacocinetică: administrată p.o. formează compuși cu potențial carcinogen la nivelul mucoasei gastrice (după administrare îndelungată, de doze mari).
  - Efecte adverse: medulotoxicitate (anemie aplastică, granulocitopenie, pancitopenie, anemie hemolitică la cei cu deficit în G_6PD); hepatotoxicitate; nefrotoxicitate; reacții alergice de tip I și III; nevrite optice; dermatite exfoliative; alte: pancreatite acute, icter colestatice, iritații gastro-intestinale, ulcerații gastro-intestinale.
  - Contraindicații: ulcer peptic.
- **Noraminofenazona (Metamizol sau Dipirona)**
  - Efecte farmacodinamice: analgezic (foarte eficient pentru colici renale, biliare, dismenoree) și antipiretic.
  - Efecte adverse: reacții alergice, medulotoxicitate (anemie aplastică, granulocitopenie); hepatotoxicitate.

510

2.2. Derivați pirazolonici
Fenacetina și Acetaminofen

- **Fenacetina** → nu mai este folosită în terapie.
  - Are efect puternic analgezic și antipiretic, dar fără efect antiinflamator.
  - Este puternic nefrotoxică.
- **Acetaminofen**
  - Efecte farmacodinamice: analgezic foarte puternic (postpartum, în migrenă, dismenoree) și antipiretic.
  - Farmacocinetică: este metabolit activ al Fenacetinei. Se metabolizează la N-acetil-p-benzakinona (compus puternic hepato- și nefrotoxic).
  - Indicații: analgezic și antipiretic (de elecție la copii cu infecții virale).
  - Efecte adverse: hepatotoxicitate; hematologice (leucopenie, trombocitopenie, anemie aplastică, anemie hemolitică la cei cu deficit în G_6PD); methemoglobinemie.
- Intoxicația acută cu Acetaminofen: antidot → N-Acetilcisteina.

511

2.3. Zomepirac. 2.4. Ketorolac.

- **Zomepirac**
  - Efecte farmacodinamice: analgezic foarte puternic, efect antipiretic moderat.
  - Efecte adverse: medulotoxicitate, iritație gastro-intestinală.
- **Ketorolac**
  - Este derivat de acid acetic.
  - Efecte farmacodinamice: analgezic foarte puternic (preferat postoperator, în locul opiaceelor).
  - Efecte adverse: iritație gastro-intestinală, nefrotoxicitate, la întreruperea bruscă (după 2 săptămâni de administrare) determină sindrom de abstinență.

512

3. Antireumatismale modificatoare ale bolii

- Clasificare:
  - **3.1. Medicamente antimalarice:** Clorochina, Hidroxiclorochina;
  - **3.2. Compuşi organici cu aur**: Aurotiomalat de sodiu, Aurothioglucoză, Auranofin;
  - **3.3. D-Penicilamina**;
  - **3.4. Sulfasalazina**.
- Indicaţii:
  - tratamentul de fond al reumatismului cronic şi al poliartritei reumatoide;
  - boli cronice autoimune.
- Efectul apare după:
  - 1-3 luni de tratament pentru medicamente antimalarice;
  - 4 luni de tratament pentru compuşi organici cu aur;
  - 3-4 luni de tratament pentru D-Penicilamina.

513

3.1. Medicamente antimalarice Clorochina, Hidroxiclorochina

- Mecanisme de acţiune:
  - stabilizarea membranei lizozomale prin inhibarea enzimelor lizozomale;
  - blocarea migrării PMN şi a macrofagelor;
  - inhibarea sintezei de acizi nucleici, prin inhibarea ADN şi ARN-polimerazei;
  - inhibarea fosfolipazei A2;
  - scăderea producerii de citokine de către fagocite.
- Indicaţii:
  - tratament de fond al bolilor cronice autoimune (artrită reumatoidă, LES etc);
  - antimalarice şi antiprotozoarice (faţă de *Entamoeba histolytica*).

514

Medicamente antimalarice Clorochina, Hidroxiclorochina

- Efecte adverse:
  - simptome gastro-intestinale, cefalee, prurit, anorexie, voalarea vederii, urticarie;
  - medulotoxicitate (anemie hemolitică la cei cu deficit în G_6PD);
  - tulburări la nivelul SNC (cefalee, vertij, tinitusuri, psihoze, convulsii);
  - alte: reacţii cutanate, alopecie/rărirea părului, hipotensiune arterială, modificări pe ECG (modificări ale undei T, lărgirea complexului QRS).
- Contraindicaţii: psoriazis, porfirie, anomalii retiniene şi alte tulburări oftalmologice, hepatite cronice, disfuncţie hepatică, alcoolism, boli hematologice, boli neurologice.

515

3.2. Compuşi organici cu aur
Aurothiomalat de sodiu, Aurothioglucoză, Auranofin

- Mecanisme de acţiune:
  - stabilizarea membranei lizozomale prin inhibarea enzimelor lizozomale;
  - inhibarea formării şi eliberării mediatorilor inflamaţiei;
  - inhibarea eliberării de radicali oxidanţi;
  - inactivarea complementului;
- Auranofin inhibă şi eliberarea PGE_2 din celulele sinovialei.
- Se concentrează în sinoviale.
- Indicaţii: poliartrită reumatoidă, artrită juvenilă.
- Efecte adverse: pigmentarea pielii, pancitopenie, sindrom nefrotic, hepatotoxicitate, nevrite periferice.
- Contraindicaţii: asocierea cu D-Penicilamina, sarcină, alăptare, insuficienţă hepatică sau renală.

516

3.3. D-Penicilamina

- Este metabolit al penicilinei.
- Mecanisme de acţiune:
  - agent chelator pentru aur, cupru, mercur, arsenic;
  - stabilizarea membranei lizozomale prin inhibarea enzimelor lizozomale;
  - inhibarea sintezei de colagen şi mucopolizaharide;
  - inhibarea factorului reumatoid;
  - inactivarea complementului.
- Indicaţii:
  - poliartrită reumatoidă care nu răspunde la tratament cu compuşi cu aur;
  - intoxicaţii cu metale grele;
  - boala Wilson.

517

D-Penicilamina

- Efecte adverse:
  - hematologice: leucopenie, trombocitopenie, anemie aplastică;
  - boli autoimune: miastenia gravis, LES, anemie hemolitică, tiroidite, sindrom Goodpasture;
  - proteinurie, nefrite;
  - gust metalic, anorexie, greaţă, vărsături;
  - alopecie.
- Contraindicaţii: sarcină, alăptare, insuficienţă renală cronică, alergie la peniciline.

518

3.4. Sulfasalazina

- Cuprinde în moleculă sulfapiridină şi acid 5-aminosalicilic (mesalazina), legate diazo.
- Mecanism de acţiune:
  - la doze de 2 g / zi, la nivelul colonului se desface legătura "azo" şi se eliberează salicilat.
- Indicaţii:
  - poliartrită reumatoidă, artrită juvenilă, spondilită ankilopoetică;
  - boala Crohn.
- Efecte adverse: greaţă, vărsături, disconfort abdominal, cefalee, inhibarea absorbţiei acidului folic, reacţii alergice, deprimare severă a măduvei hematoformatoare, tulburări neurologice sau psihice, stare generală influenţată.

519

4. Imunomodulatoare cu indicaţii în afecţiunile reumatismale

- Clasificare:
  - **4.1. Imunosupresoare:**
    - 4.1.1. Ciclosporină;
    - 4.1.2. Agenţi alchilanţi: Ciclofosfamidă, Clorambucil;
    - 4.1.3. Agonişti purinici: Azatioprină, Mercaptopurină;
    - 4.1.4. Antimetaboliţi: Metotrexat;
    - 4.1.5. Alte imunosupresoare: Leflunomid.
  - **4.2. Imunomodulatoare neselective:**
    - 4.2.1. Levamisol;
    - 4.2.2. Lobenzaride.
- Obs. (Ciclosporina, Ciclofosfamida, Clorambucil, Azatioprina, Mercaptopurina, Metotrexat - vor fi prezentate la capitolul "Chimioterapice antitumorale").

520

4.1. Imunosupresoare Leflunomid

- Este promedicament.
- Mecanisme de acţiune:
  - inhibă relativ selectiv COX-2;
  - inhibă eliberarea unor mediatori ai inflamaţiei (histamina, 5-HETE);
  - inhibă proliferarea limfocitelor T şi B şi răspunsul în anticorpi al limfocitelor B prin blocarea dihidro-orotat dehidrogenazei (determină blocarea sintezei pirimidinei);
  - inhibă IL-2 şi TGF-alfa;
  - inhibă expresia genelor (granzima B şi perforina) implicate în rejetul de transplant tisular;
  - stimularea funcţiilor macrofagelor şi inhibarea transmiterii postreceptor a semnalului biologic al IL-4.
- Efecte farmacodinamice: imunosupresie, antiinflamator.

521

Alți antagoniști ai receptorilor pentru serotonină

- **Ciproheptadina**
  - Mecanisme de acțiune:
    - antagonist al receptorilor 5-HT_2;
    - antagonist al receptorilor H_1.
  - Efecte farmacodinamice: antialergic, sedativ, creștere ponderală.
  - Indicații:
    - antialergic;
    - stimularea apetitului;
    - tumori carcinoide;
    - sindrom dumping post-gastrectomie.
  - Efecte adverse: somnolență, confuzie, cefalee.
  - Contraindicații: glaucom, retenție urinară, conducători auto.

285

1.2.3. Inhibitori ai recaptării sau stimulatori ai eliberării de serotonină

Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (SSRI)

- **Fluoxetine, Sertraline, Paroxetine, Fluvoxamine, Citalopram, Escitalopram**
  - Mecanism de acțiune: inhibarea selectivă a recaptării serotoninei.
  - Farmacocinetică:
    - inhibitori enzimatici ai metabolizării hepatice a medicamentelor;
    - Paroxetine și Sertraline: $t_{1/2}$ scurt;
    - Fluoxetine se transformă în metabolit activ ($t_{1/2}$ = 7-9 zile).
  - Indicații: depresii.
  - Efecte adverse:
    - simptome gastro-intestinale, scăderea libidoului, anxietate acută, insomnie, tremor;
  - Contraindicații: asocierea cu inhibitori de MAO (deoarece determină sindrom serotoninergic).

286

Inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei

- Mecanism de acțiune: inhibă recaptarea serotoninei și a noradrenalinei.
- **Venlafaxine, Bupropion**
  - Indicații: depresii.
  - Efecte adverse:
    - Venlafaxine: greață, anorexie, somnolență, transpirații, tremor, insomnie, tulburări sexuale;
    - Bupropion: cefalee, uscăciunea gurii, transpirații, tremor, insomnie, convulsii la doze mari.

287

Leflunomid

- Indicații:
  - poliartrita reumatoidă, miastenia gravis, LES, nefrite autoimune, encefalomielite alergice;
  - prevenirea rejetului acut de transplante tisulare alogenice;
  - profilaxia infestării cu *Leismania major,* profilaxia infecțiilor cu *Listeria monocytogenes.*
- Efecte adverse: creșteri tensionale, rash, ulcerații, dureri abdominale, diaree, creșterea transaminazelor serice.
- Eficiența terapeutică este egală sau mai bună decât a Ciclofosfamidei, efectele adverse fiind mai puțin severe.

522

4.2. Imunomodulatoare neselective
4.2.1. Levamisol

- Mecanisme de acțiune:
  - favorizează diferențierea și maturarea limfocitelor T;
  - normalizează funcțiile reglatoare ale limfocitelor T;
  - stimulează formarea limfocitelor T supresor;
  - crește activitatea fagocitară a macrofagelor și granulocitelor;
  - crește nivelul complexelor imune circulante;
  - captator de radicali liberi de oxigen.
- Efecte adverse: tulburări hematologice (leucopenie, agranulocitoză, trombocitopenie), rash, ulcere ale mucoasei, boala influenza-like, tulburări de gust, greață, vărsături, glomerulonefrite de tip imun reversibile, cefalee, amețeli, somnolență / excitație, hipotensiune, febră.

523

Levamisol (continuare)

- Indicații:
  - poliartrita reumatoidă;
  - hepatite cronice (de tip B, toxică, autoimune), ciroze biliare, pancreatite cronice;
  - ca adjuvant în inflamații ginecologice recente, tuberculoză pulmonară, glomerulonefrite și sindrom nefrotic rezistent la glucocorticoizi, veruci, arsuri și leziuni eroziv-ulcerative ale tractului gastro-intestinal, oligospermii, boala Hodgkin, cancer colorectal, gastro-intestinal, coriocarcinom și mola veziculară, cancer de sân, cancer pulmonar, melanom malign, cancer renal operat;
  - schizofrenie.
- Contraindicații: insuficiență hepatică sau renală severă.

524

4.2.2. Lobenzaride

- Mecanisme de acțiune:
  - potențează proliferarea și diferențierea celulelor T helper;
  - stimulează activarea celulelor NK;
  - stimulează producția de IFN-alfa;
  - scade producția de IL-1 din mastocitele umane;
  - crește exprimarea receptorilor pentru fragmentul Fc al Ig pe limfocitele umane;
  - inhibă proliferarea limfocitelor T prin inhibarea producției de citokine a macrofagelor.
- Indicații: artrită reumatoidă.

525

5. Agenți activi farmacologic în tratamentul gutei

- Agenți activi farmacologic în tratamentul crizei acute:
  - Colchicină;
  - Antiinflamatoare nesteroidiene: Indometacin, Ibuprofen, Ketoprofen, Naproxen, Fenilbutazonă, Piroxicam, Tenoxicam, Diclofenac.
- Agenți activi farmacologic în tratamentul de fond:
  - Medicația uricostatică: Allopurinol.
  - Medicația uricozurică: Probenecid, Oxaprozin, Sulfinpirazona.

526

Colchicină

- Mecanisme de acțiune:
  - inhibă polimerizarea tubulinei din macrofage;
  - inhibă deplasarea macrofagelor către cristalele de acid uric (împiedică fagocitarea cristalelor);
  - inhibă migrarea leucocitelor în focarul inflamator;
  - inhibă eliberarea enzimelor lizozomale și formarea mediatorilor proinflamatori;
  - inhibă formarea leucotrinei B4.
- Farmacocinetică: absorbție digestivă rapidă, distribuție tisulară largă (mucoasa digestivă, ficat, rinichi, intraleucocitar), eliminare lentă prin fecale (70%) și urină.
- Indicații:
  - gută: tratamentul crizei acute și în tratamentul profilactic (în asociere cu uricozurice);
  - alte indicații: amiloidoză, febră mediteraneană familială.

527

Colchicină (continuare)

- Efecte adverse:
  - digestive (diaree, greață, vărsături, dureri abdominale);
  - rar: tulburări hematologice (leucopenie, neutropenie, agranulocitoză, anemie aplastică), erupții cutanate, alopecie, azoospermie, cicluri anovulatorii.
- Contraindicații: insuficiență renală sau hepatică severă, sarcină, alăptare.

528

Allopurinol

- Mecanism de acțiune: inhibă xantinoxidaza (scade oxidarea xantinei și hipoxantinei în acidul uric).
- Efecte farmacodinamice: scade uricemia și crește uricozuria.
- Farmacocinetică:
  - absorbție digestivă rapidă, metabolizare la un compus activ (aloxantină) cu acțiune slabă de inhibare a xantin-oxidazei;
  - distribuție tisulară largă (mucoasa digestivă, ficat, rinichi, intraleucocitar);
  - eliminare lentă prin fecale (70%) și urină.
- Indicații: tratamentul de fond a gutei.
- Efecte adverse: manifestări digestive: epigastralgii, greață, diaree; erupții cutanate pruriginoase; vasculite; inhibiția hematopoiezei (leucopenie); leziuni hepatice și renale.
- Contraindicații: criza acută de gută, sarcină, alăptare, insuficiență renală sau hepatică severă.

529

Probenecid

- Mecanism de acțiune: inhibarea reabsorbției tubulare a acidului uric.
- Indicații: tratamentul de fond al gutei.
- Efecte adverse: iritația mucoasei gastro-intestinale; reacții alergice cutanate; litiază renală urică.
- Contraindicații:
  - criza acută de gută;
  - hiperuricemii secundare hemopatiilor maligne;
  - ulcer gastro-duodenal evolutiv;
  - insuficiență renală;
  - deficit în G_6PD.
- Interacțiuni:
  - întârzie eliminarea Penicilinei G, a Indometacin, sulfonamide antidiabetice, Metotrexat, derivați iodați;
  - acțiunea uricozurică este diminuată de salicilați sau diuretice tiazidice.

530

Sulfinpirazona

- Mecanism de acțiune: inhibarea reabsorbției tubulare a acidului uric.
- Efecte farmacodinamice:
  - efect uricozuric mai puternic decât Probenecid, dar este mult mai toxic.
  - efect antiagregant plachetar.
- Indicații: tratamentul de fond al gutei.
- Efecte adverse: iritația mucoasei gastro-intestinale (până la ulcer sau hemoragii digestive); reacții alergice cutanate; depresie medulară.
- Contraindicații: ulcer gastro-duodenal evolutiv; insuficiență renală sau hepatică severă; sarcină.
- Interacțiuni:
  - scade eliminarea antidiabeticelor orale, anticoagulantelor orale;
  - Acidul acetilsalicilic îi inhibă efectul uricozuric.

531

Influenţarea farmacologică a sistemului nervos central

I. Anestezice
II. Opiacee
III. Antitusive şi expectorante
IV. Anxiolitice-sedative-hipnotice
V. Anticonvulsivante
VI. Influenţarea farmacologică a afecţiunilor psihice
VII. Euforizante şi psihotomimetice

I. Anestezice

1. Anestezice locale
2. Anestezice generale

1. Anestezice locale

- **Anestezicele locale** sunt medicamente care, administrate local, în anumite concentraţii, blochează temporar şi reversibil, la locul aplicării, formarea sau transmiterea potenţialului de acţiune prin membrana celulelor excitabile (neuroni, celule musculare, corpusculi gustativi etc.), determinând pierderea sensibilităţii motorii, proprioceptive şi dureroase.
- Mecanism de acţiune:
  - anestezice locale cu structură esterică sau amidică: blocarea porţii interne a canalelor de sodiu voltaj-dependente, ceea ce determină blocarea transmiterii impulsurilor nervoase în toate tipurile de fibre nervoase.
  - Clorura de etil, zăpadă carbonică, împachetări reci: efect vasoconstrictor.

Clasificarea anestezicelor locale

- Clasificare în funcţie de structură:
  - **1.1. anestezice locale cu structură esterică:**
    - naturale: Cocaina;
    - de sinteză: Benzocaina (Anestezina), Tetracaina, Procaina, Cloroprocaina, Proparacaina.
  - **1.2. anestezice locale cu structură amidică:**
    - Lidocaina (Xilina®), Mepivacaina, Articaina, Bupivacaina, Levobupivacaina, Ropivacaina, Prilocaina, Etidocaina.
  - **1.3. alte anestezice locale:** Clorura de etil, zăpadă carbonică, împachetări reci.
- Clasificare în funcţie de durata de acţiune:
  - cu durată scurtă (20-60 minute): Benzocaina (Anestezina), Procaina, Cloroprocaina , Proparacaina;
  - medie (1-2 ore): Lidocaina, Mepivacaina, Prilocaina, Cocaina;
  - cu durată lungă (> 3 ore): Bupivacaina, Levobupivacaina, Ropivacaina, Articaina, Etidocaina, Tetracaina, Clorura de etil.

558

Tipuri de anestezie locală

- Tipuri de anestezie locală:
  - anestezie de suprafaţă (aplicare pe tegumente şi mucoase);
  - anestezie de infiltraţie (injectare în ţesuturi, plan cu plan);
    - de elecţie: Lidocaina.
  - anestezie de conducere:
    - regională: tronculară (în jurul unui trunchi nervos); plexală (în jurul unui plex nervos); paravertebrală (în jurul nervilor rahidieni, de la ieşirea din găurile de conjugare până la locul de ramificare);
    - epidurală (peridurală) → în spaţiul epidural de la ieşirea din duramater la găurile de conjugare, în diferite regiuni ale coloanei vertebrale;
    - spinală (rahianestezie / anestezie intrarahidiană) → în spaţiul subarahnoidian, în LCR.
- Durata anesteziei depinde de: anestezicul local; ţesut.

559

Anestezicele locale

- Particularităţi farmacocinetice:
  - anestezice locale cu structură esterică → sunt hidrolizate rapid de esterazele din ţesuturi şi plasmă, de aceea timpul lor de acţiune este scurt;
  - anestezice locale cu structură amidică → au timp mai lung de acţiune.
- Toate anestezicele locale au efect slab vasodilatator (cu excepţia cocainei şi clorurii de etil care au efect vasoconstrictor), de aceea, se asociază cu: Adrenalină, Noradrenalină sau Fenilefrină. Este necesară asocierea cu vasoconstrictoare pentru:
  - creşterea duratei anesteziei locale;
  - reducerea sângerării şi congestiei locale;
  - împiedicarea absorbţiei sistemice.
- Contraindicaţii ale asocierii anestezicelor locale cu vasoconstrictoare: anestezia locală a extremităţilor; infiltraţii perivasculare; anestezia peridurală; hipertensiune arterială, aritmii.

560

Anestezice locale - efecte adverse

- Reacţii alergice: mai frecvente pentru anestezicele locale cu structură esterică.
- Tahifilaxie: în cazul administrării repetate (ca urmare a acidozei repetate).
- Methemoglobinemie: la concentraţii mari de Prilocaină.
- Efecte asupra SNC: anxietate, nelinişte, tremurături, convulsii, deces datorită anoxiei cerebrale.
- Efecte cardiovasculare:
  - Cocaina: efecte vasoconstrictor local şi sistemic, efect inotrop, cronotrop şi dromotrop pozitiv. Celelalte anestezice locale au efect vosodilatator.
  - Anestezicele locale cu structură amidică determină efecte inotrop, cronotrop şi dromotrop negative. Bupivacaina este cea mai cardiotoxică.
- Alte efecte/incidente/accidente: leziuni nervoase determinate de administrarea incorectă ireversibile; cocaina: descuamarea epiteliului cornean în administrări repetate.

561

1.1. Anestezice locale cu structură esterică

- Benzocaina (Anestezina), Tetracaina, Procaina, Cloroprocaina, Proparacaina, Cocaina.
- Indicaţii:
  - anestezie de suprafaţă;
  - Procaina → anestezie de infiltraţie şi de conducere;
  - Proparacaina → numai în oftalmologie.

562

1.2. Anestezice locale cu structură amidică

- **Lidocaina (Xilina®)**
  - Indicaţii: - anestezic local în anestezia de suprafaţă (soluţie 2-4%), anestezia tronculară şi epidurală (soluţie 1-2%), anestezia intrarahidiană (soluţie 5%), anestezia de infiltraţie (soluţie 0,5-1%), în stomatologie (soluţie 2%);
    - antiaritmic de clasa IB în tratamentul aritmiilor ventriculare (soluţie 1% i.v.).
  - Efecte adverse: hipotensiune arterială, aritmii, efecte asupra sistemului nervos central (confuzie, deprimare respiratorie).
- **Mepivacaina**
  - Efectul vasodilatator este foarte redus, deci poate fi folosit fără asociere de vasoconstrictoare.
  - Indicaţii: anestezia de suprafaţă (bronhoscopie), anestezia de infiltraţie în stomatologie, anestezia de conducere (epidurală, intrarahidiană).
  - Contraindicaţii: obstetrică, copii sub 1 lună.

563

Anestezice locale cu structură amidică

- **Prilocaina**: indicată în anestezia de infiltraţie în stomatologie, anestezia regională.
- **Articaina**: este singurul anestezic local care pătrunde în os, de aceea este indicat în anestezia de infiltraţie în stomatologie.
- **Bupivacaina**
  - Indicaţii: anestezia de suprafaţă, anestezia de infiltraţie, anestezia de conducere.
  - Nu traversează bariera feto-placentară. Poate fi indicată în anestezia peridurală în obstetrică. Efecte adverse: efecte cardiotoxice (efect inotrop negativ intens, aritmii ventriculare, scurtare interval QRS), poate determina colaps.
- **Ropivacaina**
  - Indicaţii: anestezia de infiltraţie, anestezia de conducere.
  - Traversează bariera feto-placentară. Poate fi indicată în anestezia peridurală în obstetrică. Nu determină efecte cardiotoxice atât de intense ca Bupivacaina.

564

2. Anestezice generale

- **Anestezicele generale** sunt medicamente prin care se suprimă temporar şi reversibil starea de conştienţă, sensibilitatea la durere, reflexele somatice şi vegetative.
- Stadiile anesteziei generale cu un singur anestezic general (Guedel, 1920):
  - analgezie;
  - excitaţie;
  - toleranţă (cu 4 faze):
    - modificări în mişcările globilor oculari;
    - deprimarea reflexelor oculare;
    - modificarea dimensiunilor pupilare;
    - deprimarea respiratorie;
  - stadiul toxic.

565

Anestezice generale
Clasificare

- **2.1. anestezice generale cu administrare inhalatoare:**
  - gazoase: Protoxid de azot;
  - lichide volatile: Halotan, Isofluran, Enfluran, Sevofluran, Desfluran, Metoxifluran, Eter etilic.
- **2.2. anestezice generale cu administrare i.v.:**
  - tioarbiturice: Hexobarbital, Metohexital, Tiopental, Tiamilal, Tiobutabarbital;
  - derivaţi imidazolici: Etomidat;
  - steroizii anestezici: Altesin;
  - alte structuri: Propanidid, Propofol, Ketamina.
- **2.3. Adjuvanţi** pentru realizarea anesteziei generale echilibrate: benzodiazepine (Midazolam, Diazepam, Lorazepam).

566

Tipuri particulare de anestezie generală

Clasificare

- **Anestezia disociativă** → cu Ketamină.
- **Neuroleptanalgezia** → neuroleptic (Haloperidol / Droperidol) + analgezic din grupa opiacee (Fentanyl).
- **Neuroleptanestezia** → neuroleptic (Haloperidol / Droperidol) + analgezic din grupa opiacee (Fentanyl) + Protoxid de azot.

567

2.1. Anestezice generale cu administrare inhalatoare

- Sunt caracterizate prin:
  - putere anestezică - exprimată cu ajutorul concentraţiei alveolare minime;
  - putere analgezică.

  Obs. Anestezicele generale gazoase au indice narcotic mic, putere analgezică mare; anestezicele generale lichide volatile au indice narcotic mare, putere analgezică mică.
- Mecanisme de acţiune al anestezicelor generale lichide volatile:
  - ❖scăderea timpului de deschidere a canalelor de Na^+ Ach dependente;
  - ❖agonist pe receptorul GABA-A;
  - ❖agonist pe receptorii alfa2-adrenergici presinaptici subtip C4 centrali şi, secundar, accelerarea schimbului Na^+/H^+ → alcalinizare intracelulară → activarea fosfolipazei A2 şi eliberarea de TX-A2 → influenţarea agregării plachetare;
  - ❖activarea canalelor de K+ asociate cu receptorii alfa2-adrenergici şi blocarea canalelor de Ca^{2+} voltaj dependente.

568

Anestezice generale gazoase
Protoxid de azot

- Efecte farmacodinamice: putere analgezică mare, dar putere anestezică mică; perioadă de inducţie scurtă (1-2 minute), dar cu fază de excitaţie manifestată intens; revenire rapidă (1-4 minute).
- Indicaţii:
  - ❖numai în asociere cu anestezicele generale lichide volatile;
  - ❖în concentraţie 40% + aer → analgezie în travaliu.
- Efecte adverse:
  - ❖deprimarea miocardului;
  - ❖creşterea irigaţiei cerebrale;
  - ❖creşterea presiunii intracraniene;
  - ❖imunosupresie şi anemie după administrare repetată în scopuri nemedicale.
- Contraindicaţii: hipertensiune intracraniană; pneumopericard, pneumoperitoneu, chişti pulmonari şi renali; ocluzie intestinală.

569

Anestezice generale lichide volatile
Halotan

- Efecte farmacodinamice: putere analgezică mică; putere anestezică mare: perioadă de inducţie scurtă (3-5 minute), revenire rapidă (5-10 minute), dar cu efecte reziduale prelungite.
- Farmacocinetică: metabolizat hepatic în proporţie de 40-55%.
- Indicaţii: anestezie generală.
- Efecte adverse:
  - hepatotoxicitate (la copii → nu este hepatotoxic, dar la adulţi mortalitatea → 30-50%);
  - deprimare cardiacă (creşte sensibilitatea la catecolamine → tendinţă la aritmii, risc de precipitare a fibrilaţiei atriale şi ventriculare);
  - scade TA, scade debitul cardiac;
  - deprimare respiratorie;
  - creşte presiunea intracraniană.
- Contraindicaţii: şoc hipovolemic; neurochirurgie; afecţiuni cardio-vasculare; insuficienţă hepatică severă.

570

Anestezice generale lichide volatile
Izofluran, Enfluran, Sevofluran

- Efecte farmacodinamice: putere analgezică medie; putere anestezică mare: perioadă de inducţie scurtă, revenire rapidă (cea mai rapidă pentru Desfluran, apoi pentru Sevofluran).
- Farmacocinetică:
  - Izofluran → metabolizat hepatic în proporţie mai mică de 2%;
  - Enfluran → metabolizat hepatic în proporţie de 8%;
  - Sevofluran → metabolizat hepatic în proporţie de 2-5%.
- Indicaţii: anestezie generală.
- Efecte adverse:
  - sensibilitatea la catecolamine: redusă pentru Enfluran; absentă pentru Isofluran, Sevofluran;
  - scade TA (apare tahicardie compensatorie), scade debitul cardiac;
  - convulsii la doze mari (cresc excitabilitatea SNC).
- Contraindicaţii: insuficienţă renală severă.

571

Anestezice generale lichide volatile
Metoxifluran, eter etilic

- **Metoxifluran**:
  - Efecte farmacodinamice: putere analgezică medie; putere anestezică mare: perioadă de inducţie scurtă, revenire rapidă.
  - Farmacocinetică: metabolizat hepatic în proporţie mai mare de 70%.
  - Indicaţii: anestezie generală.
  - Efecte adverse: hepatotoxicitate foarte mare; creşte sensibilitatea la catecolamine.
  - Contraindicaţii: insuficienţa renală severă.
- **Eter etilic** → în prezent nu se mai utilizează:
  - Efecte farmacodinamice: putere analgezică medie; putere anestezică mare: perioadă de inducţie lungă (15-20 minute), revenire lentă (30 minute); efect miorelaxant.
  - Efecte adverse: iritant pentru mucoase şi produce hipersecreţie bronşică, lacrimală, însoţite de tuse, laringospasm, sughiţ; creşte nivelul catecolaminelor circulante.
  - Este inflamabil, exploziv, în contact cu oxigenul / aerul.

572

2.2. Anestezice generale cu administrare i.v.

Tiobarbiturice

- Reprezentate de: Hexobarbital, Metohexital, Tiopental, Tiamilal, Tiobutabarbital:
- Farmacocinetică: durată foarte scurtă de acţiune (10-20 min). Se caracterizează prin fenomen de "redistribuţie a barbituricului narcotic". Sunt metabolizate în principal hepatic.
- Mecanisme de acţiune:
  - ❖ agonişti ai segmentului barbiturat al receptorului GABA-A;
  - ❖ cresc eliberarea GABA;
  - ❖ inhibă recaptarea GABA;
  - ❖ scad eliberarea de neuromediatori excitatori: NA, Ach;
  - ❖ interferă cu pătrunderea calciului în sinaptosomii cerebrali;
  - ❖ cresc permeabilitatea membranelor neuronale;
  - ❖ inhibă oxidarea piruvatului;
  - ❖ decuplează fosforilarea oxidativă.

573

Anestezice generale cu administrare i.v.
Tiobarbiturice

- Indicaţii:
  - ❖ inducerea anesteziei generale;
  - ❖ endoscopii;
  - ❖ manevre ortopedice;
  - ❖ intervenţii chirurgicale de scurtă durată;
  - ❖ stomatologie;
  - ❖ profilaxia leziunilor post-ischemice cerebrale, cu condiţia asigurării normocapniei.
- Efecte adverse:
  - ❖ scăderea forţei de contracţie a cordului, scăderea debitului cardiac, hipotensiune arterială;
  - ❖ deprimarea respiraţiei;
  - ❖ stimularea eliberării de histamină;
  - ❖ inducerea unor mişcări involuntare;
  - ❖ tuse, sughiţ;
  - ❖ porfirinurie la pacienţii cu deficit în G_6PD.

574

Anestezice generale cu administrare i.v.
Tiobarbiturice

- Contraindicaţii:
  - ❖ absolute:
    - hipovolemie, şoc hipovolemic;
    - porfirinurie;
    - astm bronşic;
    - lipsa dotării pentru respiraţie artificială;
  - ❖ relative:
    - insuficienţă coronariană;
    - HTA;
    - leziuni valvulare;
    - uremie;
    - insuficienţă suprarenaliană;
    - sepsis;
    - precauţii în insuficienţa hepatică.

575

Anestezice generale cu administrare i.v.

- Steroizii anestezici: **Altesin**
  - Este un amestec de 2 steroizi fără efecte endocrine (Alphaxolone, Alphadolone).
  - Efecte farmacodinamice: putere anestezică foarte mare cu perioadă de inducţie de 30 minute, durata anesteziei de 7-14 minute, revenire lentă.
  - Indicaţii: manevre ortopedice, chirurgie de scurtă durată.
  - Efecte adverse:
    - deprimare cardiacă puternică, scade TA şi debitul cardiac (tahicardie compensatoare până la tahicardie ventriculară), deprimare respiratorie;
    - la revenire din anestezie, determină tuse, sughiţ, laringospasm, greaţă, vărsături, apnee.

576

Anestezice generale cu administrare i.v. (continuare)

- Derivaţi imidazolici: **Etomidat**
  - Efecte farmacodinamice: putere anestezică foarte mare, cu perioadă de inducţie scurtă (câteva secunde), durată de 7-14 minute, revenire rapidă.
  - Efecte adverse:
    - deprimare cardiacă puternică, deprimare respiratorie puternică;
    - la inducţie şi la revenirea din anestezie determină stare de apnee, mioclonii.
- Alte structuri:
  - **Propanidid**:
    - Efecte farmacodinamice: putere anestezică foarte mare, cu perioadă de inducţie scurtă (câteva minute), durată de 7 minute, revenire rapidă (10-15 minute, complet în 30 minute).
    - Efecte adverse: deprimare cardiacă (risc de "morţi subite"), scade TA şi debitul cardiac, deprimare respiratorie.
  - **Propofol**: asemănător cu barbituricele, uneori mai bine tolerat.

577

Anestezia disociativă

- Se realizează cu Ketamină, i.v. sau i.m.
- Mecanisme de acţiune:
  - blocarea receptorilor NMDA;
  - blocarea recaptării de noradrenalină şi dopamină.
- Indicaţii: chirurgia pediatrică, inducerea anesteziei generale, transportul accidentaţilor, în analgezia pentru pansarea plăgilor întinse (arsuri), manevre ortopedice, laringoscopice.
- Avantaj: amnezia retrogradă.
- Dezavantaj:
  - halucinaţiile senzoriale şi de percepţie, la revenirea din anestezie; sunt foarte intense la adulţi;
  - nu produce miorelaxare;
  - nu suprimă reflexele faringiene.
- Contraindicaţii: afecţiuni cardio-vasculare, sindrom de hipertensiune intracraniană, chirurgia oftalmologică, sarcină.

578

Neuroleptanalgezia

- Se administrează combinaţia: neuroleptic (Droperidol) + analgezic din grupul opiacee (Fentanyl).
- Indicaţii: neurochirurgie, ORL, laringoscopie, bronhoscopie, chirurgie tiroidiană, arsuri întinse, obstetrică, transportul accidentaţilor.
- Avantaje:
  - ❖ se pierde sensibilitatea dureroasă;
  - ❖ starea de conştienţă a pacientului este păstrată, dar cu stare de "indiferenţă" la durere, la evenimentele din jur.

579

Medicaţie preanestezică

- Anticolinergice → reduc hipersecreţia salivară, bronşică, antagonizează efectele cardiovasculare nedorite ale anestezicelor şi ale opiaceelor.
- Antihistaminice de tip anti-H_1: efect antialergic şi antiemetic, în plus, cele de generaţia I au efect anxiolitic-sedativ.
- Benzodiazepine → efect anxiolitic-sedativ-hipnotic.
- Opiacee → reduc sensibilitatea dureroasă şi potenţează efectul analgezic al anesteziculuí general.
- Neuroleptice.
- Antiagregante plachetare cu durată medie de acţiune: Abciximab, Eptifibatidă (cu 12 ore înainte de intervenţia chirurgicală, pentru a preveni trombozele după intervenţia chirurgicală).

580

II. Opiacee

1. **Receptorii opioizi**
2. **Sistemul enkefaline-endorfine**
3. **Implicaţii terapeutice ale opiaceelor**

Terminologie

- **Opiul** este un extract din sucul unei specii de mac *(Papaver somniferum).*
- **Opioid** este orice substanţă endogenă sau exogenă care produce efecte similare morfinei.
- **Opiaţi** (termen mai vechi) sunt derivaţi de sinteză şi semisinteză ai morfinei.
- **Analgezice narcotice** sunt opiacee care la doze mari produc somn narcotic.
- **Opiopeptide endogene** sunt substanţe endogene, agonişti pe receptorii opioizi, cu structură polipeptidică şi proprietăţi opioide, care alcătuiesc sistemul enkefaline – endorfină.

582

1. Receptorii opioizi

- Clasificare receptori opioizi:
  - ❖ Receptori specifici:
    - localizaţi presinaptic:
      - μ (mu): μ_1 şi μ_2
      - δ (delta): δ_1 şi δ_2
      - κ (kappa): κ_1, κ_2 şi κ_3
    - localizaţi postsinaptic:
      - μ (mu): μ_1 şi μ_2
  - ❖ Receptori nespecifici:
    - σ (sigma)
    - ε (epsilon)
- Receptorii μ, δ, κ sunt localizaţi şi la nivel spinal (la nivelul neuronilor din cornul dorsal medular şi al aferenţelor primare ale acestora, specializate în transmiterea durerii).

583

Influențarea farmacologică a sistemului neuromuscular

1. Miorelaxante

2. Agenți activi farmacologic indicați în tratamentul bolii Parkinson, al parkinsonismului și pseudoparkinsonismului

3. Posibilități de influențare farmacologică în tremor

4. Posibilități de influențare farmacologică în boala Huntington

5. Posibilități de influențare farmacologică în atetoze și distonie

6. Posibilități de influențare farmacologică a ticurilor

7. Medicamente care induc diskinezia

1. Miorelaxante

- **Miorelaxante** = substanțe farmacologic active care produc relaxarea musculaturii striate (spasmolitice).
- Clasificare:
  - **1.1. Cu acțiune directă asupra fibrei musculare striate:** Dantrolen.
  - **1.2. Cu acțiune sinaptică** (curarizante) – prezentate la capitolul "Substanțe cu acțiune inhibitoare asupra SNV parasimpatic":
    - Curarizante de ordin I (pahicurare): derivați isochinolinici (d-Tubocurarina, Metocurine, Mivacurium, Atracurium, Cisatracurium, Doxacurium); derivați steroidieni (Pancuronium, Pipecuronium, Rocuronium, Vecuronim); alte structuri (Galamina).
    - Curarizante de ordin al II-lea (leptocurare sau curarizante depolarizante): Succinilcolina.

533

Miorelaxante
Clasificare (continuare)

- **1.3. Cu acțiune la nivelul SNC:**
  - Agoniști ai segmentului benzodiazepinic al receptorilor GABA-A: Diazepam, Clonazepam.
  - Agoniști ai receptorului GABA-B: Baclofen.
  - Agoniști ai receptorilor pentru glicină: Glicina, Progabid, Idrocilamide.
  - Inhibitori ai eliberării de acetilcolină: Toxina botulinică (tip A).
  - Agoniști ai receptorilor adrenergici α_2-presinaptici: Tizanidina, Dexmedetomidina.
  - Antagoniști competitivi ai receptorilor muscarinici de la nivelul neuronilor intercalari medulari: Clorzoxazona, Ciclobenzaprina, Carisoprodol, Clorphenesine, Metaxalone, Metocarbamol, Orphenesine, Mephenesin, Chlormezanone.
  - Inhibitori ai transmisiei glutamatergice: Riluzole.

534

Efecte biologice mediate de receptorii opioizi

- **Receptorii μ (mu):** analgezie spinală (în special) şi supraspinală, euforie, mioză, deprimare respiratorie, constipaţie, dependenţă fizică, sedare, modularea eliberării hormonilor şi neuromediatorilor;
- **Receptorii δ (delta):** analgezie spinală (în special) şi supraspinală, modularea eliberării hormonilor şi neuromediatorilor;
- **Receptorii κ (kappa):** analgezie spinală şi supraspinală, mioză, constipaţie, deprimare respiratorie slabă, efecte psihotomimetice, dependenţă fizică, sedare;
- **Receptorii σ (sigma):** disforie, midriază, stimulare respiratorie, halucinaţii vizuale şi auditive;
- **Receptorii ε (epsilon):** analgezie.

584

Transmiterea semnalului biologic

- Receptorii opioizi sunt cuplaţi cu proteina G_i, care este cuplată cu adenilatciclaza → prin stimularea receptorilor se produce scăderea concentraţiei intracelulare de AMPc.
- Stimularea Rμ presinaptici determină:
  - ❖blocarea şi inactivarea canalelor de Ca^{2+} voltaj-dependente → deci, va fi blocată eliberarea de neurotransmiţători excitatori (Ach, NA, glutamat, substanţă P, serotonină);
  - ❖creşterea sensibilităţii receptorilor $5HT_3$ pentru serotonină.
- Stimularea Rμ postsinaptici determină activarea canalelor de K^+ → se produce hiperpolarizarea membranei neuronale.

585

Efecte biologice mediate de receptorii opioizi (continuare)

- Stimularea Rκ (localizaţi presinaptic) determină blocarea şi inactivarea canalelor de Ca^{2+} voltaj-dependente, cu inhibarea eliberării de Ach, NA, substanţă P, glutamat şi serotonină, precum şi scăderea sensibilităţii receptorilor $5HT_3$ pentru serotonină şi scăderea producţiei de IP_3 şi DAG.
- Stimularea Rδ (localizaţi presinaptic) determină blocarea canalelor de Ca^{2+} voltaj dependente → se produce inhibarea eliberării de Ach, NA, substanţă P, glutamat, serotonină, dopamină şi PG, precum şi scăderea sensibilităţii receptorilor pentru aceşti neurotransmiţători.

586

Administrarea repetată de opiacee

- Determină apariţia fenomenului de toleranţă (efecte din ce în ce mai reduse, care necesită creşterea progresivă a dozei).
- La persoanele tinere şi sănătoase:
  - adicţia se instalează rapid datorită activării genelor c-fos şi c-jun (gene cu rol în transcripţia anumitor proteine cum ar fi proteina G).
- La persoane cu dureri cronice:
  - nu se produce dependenţă sau se produce tardiv prin administrare regulată, din cauza dereglării sistemului de producere a mediatorilor algogeni şi dereglării activităţii genelor c-fos şi c-jun.

587

2. Sistemul enkefaline-endorfine

- Este format din:
  - 2 pentapeptide: leucin-enkefalina (leu-enkefalina) şi metionin-enkefalina (met-enkefalina);
  - 2 tetrapeptide: endomorfina I (selectivă pe receptorii μ spinali) şi endomorfina II (selectivă pe receptorii μ spinali şi supraspinali).
- Precursorii opiopeptidelor endogene:
  - preproenkefalina (proenkefalina A);
  - proopiomelanocortina (POMC);
  - prodinorfina (proenkefalina B).
- Obs: la nivel plasmatic au fost detectate codeină şi morfină în concentraţii picomolare/ml (rol fiziologic neelucidat).

588

Sistemul enkefaline-endorfine (continuare)

- **Preproenkefalina** (proenkefalina A):
  - are 6 secvenţe de met-enkefalină + 1 secvenţă de leu-enkefalină;
  - afinitate puternică pentru receptorii δ, moderată pentru receptorii μ, slabă pentru receptorii κ;
  - acţiune de durată medie;
  - concentraţii mari în: sistem nervos simpatic pre şi postganglionar, creier.
- **Proopiomelanocortina** (POMC):
  - precursor pentru β-endorfină (31 aminoacizi) şi pentru unele peptide fără proprietăţi opioide, dar cu proprietăţi de neurohormon (ACTH, MSH, β-lipotropina);
  - afinitate mai mare pentru receptorii μ decât pentru δ;
  - acţiune de foarte lungă durată;
  - concentraţii mari în: hipotalamus, mezencefal, plex nervos de la nivelul mucoasei gastrice, adenohipofiză.

589

Sistemul enkefaline-endorfine (continuare)

- **Prodinorfina** (proenkefalina B):
  - ❖ are secvenţe de leu-enkefalină;
  - ❖ precursor pentru dinorfina A şi B, α şi β neoendorfine;
  - ❖ afinitate mai mare pentru receptorii κ;
  - ❖ acţiune de durată medie;
  - ❖ concentraţii mari în: hipotalamus, mezencefal, retrohipofiză, lob temporal.
  - ❖ Dinorfina A: concentraţii crescute în cornul dorsal medular.
  - ❖ Dinorfina A acţionează şi la nivelul receptorilor NMDA ca agonist, în cazul unui proces inflamator → hiperalgezie de lungă durată.

Obs: există un ligand endigen cu structură similară Dinorfinei, numit Nociceptin (Orphain FQ) care se leagă numai la receptorii ORL_1, cuplat la proteina G (orphanin opioid-receptor-like subtype 1); intervine în procese de învăţare, memorizare, se opune efectului analgezic mediat de receptorii μ clasici.

390

Roluri biologice ale opiopeptidelor

- Rol de neurotransmiţător, de neurohormon, de imunomodulator:
  - ❖ reglează activitatea sistemului nervos vegetativ;
  - ❖ reglează tonusul afectiv;
  - ❖ reglează integrarea centrală şi interpretarea durerii;
  - ❖ intervine în procesul de memorizare;
  - ❖ reglează sistemul GABA-ergic;
  - ❖ intervin în mecanismul şocului traumatic şi septic;
  - ❖ reglează activitatea endocrină:
    - stimulează eliberarea de ADH, STH, prolactină (PRL);
    - inhibă eliberarea de LH;
  - ❖ reglează activitatea sistemului imun: proliferarea limfocitelor, chemotaxia, producerea de anticorpi de tip Ig.
- Metabolizarea peptidelor endogene → sub acţiunea enkefalinazelor.

391

3. Implicaţii terapeutice ale opiaceelor
Clasificare

- **3.1. Agonişti ai receptorilor opioizi:**
  - ❖ alcaloizi naturali:
    - cu afinitate înaltă: Morfina, Tebaina;
    - cu afinitate redusă: Codeina (Metilmorfina);
  - ❖ derivaţi de semisinteză:
    - cu afinitate înaltă: Heroina (Diamorfina), Hidromorfon, Oximorfon, Etilmorfina, Etorfina;
    - cu afinitate redusă: Dihidrocodeina, Oxicodon, Hidrocodon;
  - ❖ derivaţi de sinteză:
    - cu afinitate înaltă: Meperidina, Metadona, Levometadil, Fentanil, Alfentanil, Sufentanil, Remifentanil, Levorfanol;
    - cu afinitate redusă: Propoxifen, Dextropropoxifen, Levopropoxifen, Dextrometorfan, Loperamid, Difenoxin, Difenoxilat, Dextromoramid;

392

Opiacee folosite în terapie – clasificare (continuare)

- **3.2. Agonişti parţiali ai receptorilor opioizi:** Buprenorfina, Tramadol;
- **3.3. Agonişti-antagonişti ai receptorilor opioizi:** Pentazocina, Dezocina, Nalorfina, Nalbufina, Butorfanol;
- **3.4. Antagonişti competitivi ai receptorilor opioizi:**
  - ❖ cu acţiune centrală şi periferică: Naloxon, Naltrexon, Nalmefene;
  - ❖ cu acţiune periferică: Alvimopan.

593

Opiacee - farmacocinetică

- Opiaceele naturale şi cele de semisinteză sunt supuse unui efect intens al primului pasaj, de aceea se administrează numai injectabil.
- Traversează bariera hemato-encefalică (Heroina traversează foarte rapid), bariera feto-placentară.
- Se concentrează în lapte, iar cele naturale şi de semisinteză şi biliar (concentraţii mari pentru Hidromorfon, Oximorfon, Heroină).
- Metabolizare: hepatică
  - ❖ Morfina se metabolizează la:
    - morfină 6-glucuronid (cu efect analgezic mai puternic decât morfina);
    - morfină 3-glucuronid (cu efect toxic la nivelul SNC).
  - ❖ Codeina se metabolizează la morfină în proporţie de 10%;
  - ❖ Heroina se metabolizează la 6 monoacetilmorfină, care se metabolizează la morfină în proporţie de 100%.
- Eliminare: renal şi parţial biliar (cele naturale şi de semisinteză).

594

Opiacee – efecte farmacodinamice

- Efecte la nivelul SNC:
  - ❖ analgezie → influenţează două componente ale durerii:
    - interpretarea centrală a durerii;
    - componenta afectivă a durerii.
  - ❖ euforie: prin acţiune pe receptorii μ;
  - ❖ sedare (în special, la vârstnici);
  - ❖ mioză;
  - ❖ rigiditatea trunchiului (datorită acţiunii pe receptorii opioizi medulari);
  - ❖ deprimarea respiraţiei şi scăderea sensibilităţii centrului respirator la variaţiile concentraţiei de CO_2;
  - ❖ inhibarea centrului tusei;
  - ❖ inducerea de greaţă şi vărsături.

595

Opiacee – efecte farmacodinamice (continuare)

- Efecte periferice:
  - aparat cardiovascular: bradicardie, hipotensiune arterială;
  - creşterea presiunii intracraniene;
  - aparat respirator: creşte tonusul musculaturii bronşice, scade secreţia bronşică;
  - aparat digestiv: creşte tonusul peretelui gastro-intestinal şi scade peristaltismul musculaturii gastro-intestinale, scade secreţia glandelor gastro-intestinale, constipaţie, spasm al sfincterului Oddi, reflux pancreatic;
  - aparat urogenital: creşte tonusul şi scade peristaltismul musculaturii căilor uro-genitale, spasm al sfincterului vezicii urinare, inhibarea contracţiilor uterine;
  - stimularea eliberării de histamină;
  - efecte asupra eliberării de hormoni: stimulează eliberarea de ADH, STH, PRL, inhibă eliberarea de LH;
  - efecte imunomodulatoare: chemotaxia PMN, proliferarea limfocitelor T, producţia de anticorpi de tip Ig.

596

Opiacee – efecte farmacodinamice (continuare)

- Efecte farmacodinamice la care nu se obţine obişnuinţă:
  - mioză;
  - rigiditatea trunchiului;
  - constipaţie.
- Căi de administrare ale opiaceelor:
  - morfina naturală: numai injectabil (s.c. sau i.v.);
  - morfina sintetică (morfină sulfat): p.o., transdermic, spray nazal, injectabil (s.c., i.v., epidural), pompe implantate subcutanat (PCA = patient controlled analgesia), intrarectal;
  - Fentanil: injectabil, sublingual.
- Doza maximă admisă: 20 mg odată, 60 mg/24 ore.

597

3.1. Agonişti ai receptorilor opioizi
Morfina – indicaţii

- Analgezic în:
  - neoplazii,
  - alte dureri cronice decât neoplaziile (reumatism cronic degenerativ, poliartrită reumatoidă),
  - dureri viscerale (colici renoureterale, biliare),
  - durerea din infarctul miocardic acut.
- Edem pulmonar acut.
- Preanestezie, intraoperator pentru anestezia generală echilibrată, neuroleptanalgezie.

598

Morfina – efecte adverse

- deprimare respiratorie;
- bradicardie, hipotensiune arterială;
- vărsături;
- constipaţie;
- spasm al sfincterului Oddi cu reflux biliar şi pancreatic;
- retenţie acută de urină;
- alergii imunologice de tip I;
- adicţie (dependenţă psihică şi fizică).

599

Morfina – contraindicaţii

- Contraindicaţii absolute:
  - criza de astm bronşic;
  - bronhopneumopatia cronică obstructivă;
  - travaliu, sarcină, alăptare;
  - abdomen acut chirurgical;
  - insuficienţă cardiacă severă, tulburări de ritm, bradicardie, bloc atrio-ventricular;
  - hipertensiune intracraniană;
- Contraindicaţii relative: insuficienţa renală şi hepatică, mixedem.

600

Alţi agonişti ai receptorilor opioizi

- **Codeina (Metilmorfina)**
  - Indicaţii:
    - antitusiv (în tuse uscată, iritativă) → de elecţie;
    - analgezic (singur sau în asociere cu alte analgezice) → în stomatologie, chirurgie buco-maxilo-facială.
  - Are potenţial adictiv.
  - Contraindicaţii: tusea productivă.
- **Dihidrocodeina şi alţi derivaţi de semisinteză**
  - Indicaţii: analgezia (de elecţie).
  - Au potenţial adictiv mai mare decât morfina.

601

Alţi agonişti ai receptorilor opioizi (continuare)

- **Meperidina**
  - Prezintă şi efecte de tip atropinic (deci nu determină vărsături, spasm al sfincterului Oddi); bradicardie, hipotensiune arterială accentuată.
  - Indicaţii: analgezic în colici viscerale, în reumatism cronic degenerativ, în infarctul de miocard (în special cel cu hipotensiune arterială sau cu bradicardie).
- **Metadona**
  - Are durată de acţiune mai lungă decât morfina, determină euforie şi un sindrom de abstinenţă de intensitate mai reduse decât morfina.
  - Indicaţii: tratamentul adicţiei la opiacee.

602

Alţi agonişti ai receptorilor opioizi (continuare)

- **Fentanil şi derivaţii săi (Alfentanil, Sufentanil, Remifentanil)**
  - Prezintă efect analgezic de 80-100 de ori mai puternic decât morfina, dar sunt şi mult mai toxici.
  - Au acţiune rapidă şi de scurtă durată.
  - Indicaţii:
    - neuroleptanalgezie (alături de Droperidol sau Haloperidol);
    - anestezie generală echilibrată.
  - Remifentanil are eficacitate înaltă în administrare intrarectală sau sub forma de patch-uri transdermice.

603

Alţi agonişti ai receptorilor opioizi (continuare)

- **Propoxifen, Dextropropoxifen, Levopropoxifen, Dextrometorfan**
  - Indicaţii: antitusiv (în tuse uscată);
  - Contraindicaţii: tuse productivă.
- **Loperamid, Difenoxin, Difenoxilat, Dextromoramid**
  - Nu traversează bariera hemato-encefalică la dozele cu efect antidiareic.
  - Indicaţii: diaree.

604

3.2. Agonişti parţiali ai receptorilor opioizi Buprenorfina, Tramadol

- **Buprenorfina**
  - ❖ Mecanism de acţiune: agonist parţial al receptorilor μ.
  - ❖ Indicaţii:
    - intoxicaţia acută cu opiacee la persoane care sunt consumatoare cronice;
    - intoxicaţia cronică cu opiacee → pentru restabilirea sensibilităţii receptorilor opioizi faţă de opiopeptidele endogene, după ce a fost tratată "furtuna vegetativă".
- **Tramadol**
  - ❖ Mecanism de acţiune: agonist parţial al receptorilor μ.
  - ❖ Efecte adverse de intensitate redusă.

605

3.3. Agonişti-antagonişti ai receptorilor opioizi Pentazocina, Nalbufina, Nalorfina, Butorfanol

- Indicaţii:
  - ❖ analgezice → Pentazocina şi Nalbufina;
  - ❖ intoxicaţia acută cu opiacee la persoane care sunt consumatoare cronice → Nalorfina.
- Pentazocina şi Nalbufina sunt bune analgezice, dar produc disforie; produc mai lent adicţie.

606

3.4. Antagonişti competitivi ai receptorilor opioizi Naloxon, Naltrexon, Nalmefene, Alvimopan

- Sunt antagonişti competitivi:
  - ❖ cu acţiune centrală şi periferică: Naloxon, Naltrexon, Nalmefene;
  - ❖ cu acţiune periferică: Alvimopan.
- Indicaţii:
  - ❖ antidot în intoxicaţia acută cu opiacee la persoane care nu sunt consumatoare cronice;
  - ❖ şoc posttraumatic cu leziuni medulare.

607

III. Antitusive şi expectorante

1. Antitusive
2. Expectorante

1. Antitusive
Clasificare

- **Antitusive opiacee:**
  - Codeina;
  - Dextrometorfan;
  - Propoxifen, Dextropropoxifen, Levopropoxifen;
- **Antitusive neopiacee:**
  - Oxeladina;
  - Clobutinol;
  - Butamirat;
  - Pentoxiverina, Prenoxdiazina, Levodropropizina; Clofedanol.

609

Antitusive neopiacee

- Mecanism de acţiune: inhibă centrul tusei (nu acţionează pe receptorii opioizi).
- Indicaţii: antitusiv (în tuse uscată, iritativă).
- Reprezentate de:
  - Oxeladina (Paxeladin®):
    - Contraindicaţii: tuse productivă, copii sub 16 ani.
  - Clobutinol:
    - Contraindicaţii: insuficienţă renală, hepatică, respiratorie, astm bronşic, tulburări neuro-psihice, sarcină trimestrul I.
  - Butamirat:
    - Prezintă şi efect bronhodilatator.
  - Clofedanol:
    - Efect antitusiv similar cu al Codeinei.
  - Pentoxiverina, Prenoxdiazina, Levodropropizina.

610

2. Expectorante
Clasificare

- **2.1. Expectorante fluidifiante:**
  - extracte din Liquiritia, rădăcină de Primula, pătlagină, sirop expectorant;
  - Guaiafenezina;
  - săruri de amoniu (Clorura de amoniu, Licoare amoniacală anisată); Benzoat de sodiu;
  - sucuri foarte dulci, ceaiuri, bomboane de malţ;
  - vomitive care stimulează secreţia bronşică prin mecanism reflex (Ipeca);
- **2.2. Expectorante mucolitice:**
  - Acetilcisteina (N-Acetilcisteina);
  - Carbocisteina;
  - Dornaza alfa (Desoxiribonucleaza);
  - Erdosteina;
- **2.3. Expectorante cu mecanism mixt** (fluidifiant şi mucolitic):
  - Bromhexin;
  - Ambroxol (metabolit activ al Bromhexin).

611

2.1. Expectorante fluidifiante

- Mecanism de acţiune: cresc proporţia de apă a secreţiei traheobronşice.
- Indicaţii: bronşite acute şi cronice.
- Guaiafenezina:
  - Efecte farmacodinamice: expectorant, slab miorelaxant, sedativ, anestezic local, dezodorizant, antiseptic.
  - Efecte adverse: iritaţie gastro-intestinală; sedare excesivă; reacţie fals pozitivă pentru acid 5-hidroxiindolacetic în urină (marker de diagnostic în carcinom).
  - Contraindicaţii: persoane care execută mişcări fine, şoferi.
- Săruri de amoniu (Clorura de amoniu, Licoare amoniacală anisată), Benzoat de sodiu, Ipeca → irită mucoasa gastrică (terminaţiile vagale), reflex fiind stimulate glandele din epiteliul bronşic.
- Sucuri foarte dulci, ceaiuri, bomboane de malţ → cresc proporţia de apă a secreţiei traheobronşice prin reflex plecat din mucoasa bucală.

612

2.2. Expectorante mucolitice
Acetilcisteina, Carbocisteina, Dornaza alfa (Desoxiribonucleaza), Erdosteina

- Mecanism de acţiune: scindarea moleculei de mucină cu scăderea vâscozităţii secreţiei. Obs. Dornaza alfa (Desoxiribonucleaza) este o soluţie purificată de deoxiribonuclează umană recombinată (scindează ADN din spută).
- Indicaţii: bronşite acute şi cronice, bronşiectazii, pneumonii, amiloidoză, fibroză chistică.
  - Dornaza alfa (Desoxiribonucleaza) → fibroza chistică.
- Efecte adverse: stimulare excesivă a secreţiei bronşice.
  - Acetilcisteină: rinoree; stomatită; greaţă.
- Acetilcisteina inactivează Penicilinele şi Cefalosporinele (nu se amestecă soluţiile *in vitro*).
- Acetilcisteina nu trebuie folosită în aparate unde vine în contact cu părţi metalice sau de cauciuc, pentru că se inactivează.

613

1.1. Miorelaxante cu acţiune directă pe fibra musculară striată
Dantrolen

- Mecanism de acţiune: blochează receptorii rianodinici de la poarta canalelor de calciu ale reticulului sarcoplasmatic al fibrei musculare striate.
- Efecte farmacodinamice: inhibă eliberarea de calciu din reticulul sarcoplasmatic al fibrei musculare striate → miorelaxare.
- Farmacocinetică: $T_{1/2}$=8 ore. Se absoarbe numai 1/3 din doza orală. Se administrează oral sau pe cale i.v. (în urgenţe).
- Indicaţii:
  - reducerea spasticităţii în afecţiuni prin leziuni ale căilor piramidale (hemiplegii, scleroză în plăci etc.);
  - sindromul hipertermiei maligne.
- Efecte adverse:
  - stare de oboseală musculară;
  - alterarea probelor funcţionale hepatice, hepatite mortale (1-10%, după 60 zile de tratament).

535

1.3. Miorelaxante cu acţiune la nivelul SNC
Agonişti ai segmentului benzodiazepinic al receptorului GABA-A: Diazepam, Clonazepam

- Mecanism de acţiune: agonişti neselectivi ai segmentelor BZD_1 şi BZD_2 al receptorului GABA-A.
- Efecte farmacodinamice: anxiolitice-sedative-hipnotice, miorelaxante, anticonvulsivante; determină adicţie.
- Indicaţii (ca miorelaxante):
  - spasmele provocate de stricnină, toxina tetanică;
  - prevenirea accidentelor provocate de terapia cu electroşoc în psihiatrie;
  - adjuvant, pe termen scurt, în tratamentul spasticităţii provocate de leziuni ale căilor piramidale.
- Efecte adverse: sedare, adicţie.
- Observaţie: se produce obişnuinţă pentru efectul miorelaxant; produc miorelaxarea în special a flexorilor (în doze nesedative).

536

Miorelaxante cu acţiune la nivelul SNC
Agonişti ai receptorului GABA-B: Baclofen

- Mecanisme de acţiune:
  - agonist al receptorilor GABA-B;
  - inhibitor al eliberării substanţei P.
- Efecte farmacodinamice: miorelaxare, analgezie.
- Farmacocinetică: $T_{1/2}$ = 3-4 ore.
- Administrare: orală, intratecală.
- Indicaţii: tratament de fond a spasticităţii musculaturii striate provocate de leziuni ale căilor piramidale (plegii, pareze, scleroza în plăci etc.).
- Efecte adverse:
  - rar, efect sedativ;
  - creşterea frecvenţei crizelor la bolnavii cu epilepsie;
  - hipotonie musculară;
  - în cazul administrării intratecale, pot apărea: febră, somnolenţă, depresie respiratorie, toleranţă.

537

2.3. Expectorante cu mecanism mixt (fluidifiant şi mucolitic)

Bromhexin, Ambroxol

- Mecanism de acţiune: scindarea moleculei de mucină şi creşterea proporţiei de apă din mucus.
- Reprezentate de:
  - Bromhexin;
  - Ambroxol (metabolit activ al Bromhexin).

614

IV. Anxiolitice-sedative-hipnotice

1. Anxiolitice – sedative – hipnotice
2. Anxiolitice fără efect sedativ

Terminologie

- **Anxiolitic** → reduce anxietatea (frică fără motiv real) şi face ca individul să se simtă mai puţin incomodat de dificultăţile sale de adaptare şi să nu mai fie tulburat de anxietatea derivată.
- **Sedativ** → efect de liniştire, cu efect minim fie asupra funcţiilor motorii, fie asupra celor mentale.
- **Hipnotic** → produce somnolenţă şi favorizează începutul şi menţinerea stării de somn, care seamănă foarte mult cu starea naturală de somn.
- **Anticonvulsivant** → medicament indicat în tratamentul simptomatic al epilepsiilor şi al convulsiilor cu diferite alte etiopatogenii.

616

1. Anxiolitice – sedative – hipnotice
Clasificare

- 1.1. Barbiturice
- 1.2. Benzodiazepine
- 1.3. Imidazopiridine
- 1.4. Alcooli / aldehide
- 1.5. Quinazolone
- 1.6. Carbamaţi
- 1.7. Piperidindione
- 1.8. Ureide aciclice
- 1.9. Bromuri
- 1.10. Alte structuri

617

1.1. Barbiturice

Clasificare

- **1.1.1. Oxibarbiturice:**
  - ❖Cu durată lungă de acţiune (8-12 ore):
    - Fenobarbital;
  - ❖Cu durată medie de acţiune (4-6 ore):
    - Amobarbital;
    - Butabarbital;
  - ❖Cu durată scurtă de acţiune (3 ore):
    - Ciclobarbital;
    - Pentobarbital;
    - Secobarbital.
- **1.1.2. Tiobarbiturice** → cu durată foarte scurtă de acţiune (10-20 min): Hexobarbital; Tiopental (Pentotal); Metohexital; Tiamilal.

618

Barbiturice
Mecanisme de acţiune

- agonişti ai segmentului barbiturat al receptorului GABA-A;
- cresc eliberarea GABA;
- inhibă recaptarea GABA;
- scad eliberarea de neuromediatori excitatori: NA, Ach;
- interferă cu pătrunderea calciului în sinaptosomii cerebrali;
- cresc permeabilitatea membranelor neuronale;
- inhibă oxidarea piruvatului;
- decuplează fosforilarea oxidativă.

619

Barbiturice
Efecte farmacodinamice

- SNC (scoarţa cerebrală, hipotalamus, talamus, sistem limbic):
  - ❖Influenţează ambele faze ale somnului (mai mult somnul cu unde lente → somnolenţă reziduală la trezire).
  - ❖Scad consumul de oxigen al creierului (cu 10 % în timpul somnului şi 50% în timpul narcozei).
  - ❖Produc efecte anticonvulsivante.
  - ❖Determină adicţie.
- SNV:
  - ❖Deprimă transmisia simpatică ganglionară.
  - ❖Determină efecte de tip curarizant la nivelul sinapsei neuro-musculare.
- Aparat respirator:
  - ❖Doze terapeutice → scad frecvenţa respiratorie (similar cu cea din somnul fiziologic).
  - ❖Doze mari → deprimă respiraţia (scad sensibilitatea centrilor respiratori la variaţiile de concentraţie ale CO_2 din mediu).

620

Barbiturice
Efecte farmacodinamice (continuare)

- Aparat cardio-vascular:
  - Doze terapeutice → scad activitatea cordului (similar cu cea din somnul fiziologic).
  - Doze mari → deprimă centrul vaso-motor (vasodilatație, hipotensiune arterială).
- Aparat digestiv:
  - Scad motilitatea şi activitatea secretoare gastro-intestinală.
- Aparat uro-genital:
  - Scad motilitatea vezicii urinare, frecvența contracțiilor uterine.
  - Stimulează eliberarea de ADH.

621

Barbiturice
Farmacocinetică

- Sunt lipofile (traversează cu uşurinţă barierele fiziologice).
- Absorbție: în principal, în duoden şi jejun, dar, în cantitate mică şi la nivel gastric.
- Distribuție: legare variată de proteinele plasmatice (Fenobarbital: 98%, Tiamilal< 5%).
  - Tiobarbituricele sunt puternic lipofile → traversează foarte rapid bariera hemato-encefalică → prezintă distribuție rapidă în creier şi alte organe puternic irigate (cord, rinichi, ficat) →masa musculară → apoi, fenomen de redistribuire, cu retraversarea barierei, din creier (şi alte organe puternic irigate) în plasmă, pentru reechilibrarea concentrației plasmatice.
- Metabolizare: pentru oxibarbiturice → ficat; pentru tiobarbiturice → ficat, rinichi, creier etc.
  - Sunt inductoare enzimatice ale metabolizării hepatice ale medicamentelor (inclusiv propria metabolizare).
- Eliminare: în principal renal, iar în cantități mici, prin lapte, salivă.
  - Alcalinizarea urinii determină accelerarea eliminării renale.

622

Barbiturice
Indicații şi contraindicații

- Indicații:
  - Oxibarbituricele → dependent de doză:
    - anxiolitice;
    - sedative;
    - hipnotice;
    - anticonvulsivante (epilepsii grand-mal primare şi secundare, epilepsii parțiale simple şi complexe, epilepsia mioclonică juvenilă, status grand mal);
    - Fenobarbital: icter (de ex, prin deficit de glucuroniltransferază).
  - Tiobarbituricele: Anestezia generală i.v.
- Prudență la: bătrâni şi copii (se reduc dozele), astm bronşic, hipotensiune arterială.

623

Barbiturice
Contraindicaţii

- Contraindicaţii absolute:
  - insuficienţă cardiacă, angină pectorală, hipovolemii, colaps;
  - status astmaticus;
  - deficit de G_6PD.
- Contraindicaţii relative:
  - leziuni valvulare;
  - insuficienţă renală, insuficienţă acută suprarenaliană;
  - insuficienţă hepatică;
  - copii cu agitaţie psihomotorie;
  - boala Parkinson;
  - sarcină, alăptare;
  - septicemie.

624

Barbiturice

- Efecte adverse:
  - adicţie.
  - somnolenţă reziduală la trezire, creşterea timpului de reacţie, la stimuli exogeni produc incoordonare motorie, scad puterea de concentrare şi învăţare.
  - fenomene de excitaţie paradoxală.
  - scad frecvenţa respiratorie.
  - scad activitatea cordului (scad debitul cardiac, tulburări de ritm, hipotensiune arterială).
  - scad motilitatea şi activitatea secretoare gastro-intestinală.
  - scad motilitatea vezicii urinare.
  - scad frecvenţa contracţiilor uterine.
  - reacţii imunologice de tip I.
  - declanşează criza acută de porfirinurie la persoanele cu deficit în G_6PD.
- Intoxicaţia acută cu barbiturice nu are antidot.

625

1.2. Benzodiazepine

- Clasificare:
  - **1-4 benzodiazepine:**
    - Cu durată lungă de acţiune: Diazepam, Clorazepate, Prazepam, Flurazepam;
    - Cu durată medie de acţiune: Nitrazepam, Flunitrazepam, Temazepam, Clonazepam, Clordiazepoxid, Halazepam, Quazepam;
    - Cu durată foarte scurtă de acţiune: Oxazepam, Lorazepam;
  - **Triazolobenzodiazepine:**
    - Cu durată medie de acţiune: Alprazolam, Estazolam;
    - Cu durată scurtă de acţiune: Midazolam, Triazolam.
- Mecanism de acţiune:
  - agonişti neselectivi ai segmentelor benzodiazepinice 1 (BZD_1 sau $omega_1$) şi 2 (BZD_2 sau $omega_2$) ale receptorului GABA-A.

626

Benzodiazepine
Efecte farmacodinamice

- SNC (scoarţa cerebrală, hipotalamus, sistem limbic, cortexul cerebelos, măduva spinării):
  - Influenţează ambele faze ale somnului (dar nu realizează somnolenţă reziduală la trezire).
  - Determină efecte anticonvulsivante.
  - Determină efecte miorelaxante.
  - Determină adicţie.
- Aparat respirator:
  - Doze mari → scad frecvenţa respiratorie (nu influenţează sensibilitatea centrilor respiratori la variaţiile de concentraţie ale CO_2 din mediu), acidoză respiratorie.

627

Benzodiazepine
Efecte farmacodinamice (continuare)

- Aparat cardio-vascular:
  - Scad forţa de contracţie a ventriculului stâng (→ scad debitul cardiac);
  - Doze mari → deprimă centrul vaso-motor (→ vasodilataţie, hipotensiune arterială, creşte reflex rezistenţa periferică şi frecvenţa cardiacă);
  - Aceste efecte nu sunt semnificative la triazolobenzodiazepine, indiferent de doză.
- Aparat digestiv:
  - Doze mari → scad motilitatea gastro-intestinală.

628

Benzodiazepine
Farmacocinetică

- Sunt lipofile (traversează cu uşurinţă barierele fiziologice).
- Absorbţie: în duoden şi jejun.
- Distribuţie:
  - Legare variabilă de proteinele plasmatice.
- Metabolizare:
  - Ficat (multe se metabolizează la compuşi activi: Diazepam, Clordiazepoxid, Flunitrazepam, Halazepam, Clonazepam, Clorazepate, Quazepam, Prazepam, Temazepam şi Nitrazepam sunt metabolizate până la Oxazepam);
  - Prezintă circuit entero-hepatic, efect al primului pasaj hepatic.
  - Flurazepamul este metabolizat în ficat şi în intestinul subţire. În circulaţie, după doze mici, apare numai metabolitul său.
  - Nu sunt inductori sau inhibitori enzimatici ai metabolizării.
- Eliminare: în principal renal, iar în cantităţi mici, prin lapte şi prin bilă.

629

Benzodiazepine
Indicaţii şi contraindicaţii

- Indicaţii:
  - anxiolitice;
  - sedative;
  - hipnotice;
  - anticonvulsivante;
  - miorelaxante.
- Contraindicaţii:
  - insuficienţă cardiacă severă;
  - insuficienţă renală severă;
  - insuficienţă hepatică severă;
  - miastenia gravis;
  - sarcină, alăptare.
- Se administrează cu prudenţă la bătrâni (se reduc dozele).

630

Benzodiazepine
Efecte adverse

- Efecte adverse:
  - adicţie;
  - creşterea timpului de reacţie, la stimuli exogeni produc incoordonare motorie;
  - fenomene de excitaţie paradoxală;
  - scad forţa de contracţie a ventriculului stâng (scad debitul cardiac), tulburări de frecvenţă, hipotensiune arterială → 1,4-benzodiazepine;
  - scad motilitatea gastro-intestinală;
  - reacţii imunologice de tip I;
  - hepatotoxicitate.
- Intoxicaţia acută cu benzodiazepine:
  - Antidot → Flumazenil (antagonist competitiv al situsului benzodiazepinic al receptorului GABA-A).

631

Alte anxiolitice – sedative – hipnotice

- **1.3. Imidazopiridine: Alpidem, Zolpidem**
  - Mecanism de acţiune: agonişti selectivi ai segmentului benzodiazepinic 1 (BZD_1 sau $omega_1$) al receptorului GABA-A.
  - Efecte farmacodinamice: anxiolitic, sedativ, hipnotic.
  - Indicaţii: anxiolitice, sedative, hipnotice.
  - Contraindicaţii: idem benzodiazepine.
  - Efecte adverse: puternic hepatotoxice.
  - Nu determină adicţie.
- **1.4. Alcooli / aldehide: Cloralbetaină, Cloralhidrat, Paraldehida, Triclofos**
  - Efecte farmacodinamice: anxiolitic, sedativ, hipnotic.
  - Indicaţii: anxiolitice, sedative, hipnotice.
  - Contraindicaţii şi efecte adverse: idem barbiturice.
  - Determină adicţie.

632

Alte anxiolitice – sedative – hipnotice

- **1.5. Quinazolone: Metaqualona**
  - Efecte farmacodinamice: anxiolitic, sedativ, hipnotic, anticonvulsivant, miorelaxant, anestezic local.
  - Indicaţii: anxiolitic, sedativ, hipnotic.
  - Contraindicaţii şi efecte adverse : idem barbiturice. Determină adicţie.
- **1.6. Carbamaţi: Etinamat, Meprobamat**
  - Efecte farmacodinamice: anxiolitic, sedativ, hipnotic (nu influenţează somnul paradoxal).
  - Indicaţii: anxiolitice, sedative, hipnotice.
  - Contraindicaţii: idem barbiturice.
  - Efecte adverse: idem barbiturice, ataxie. Determină adicţie.

633

Alte anxiolitice – sedative – hipnotice

- **1.7. Piperidindione: Glutetimida, Metiprilona**
  - Efecte farmacodinamice: anxiolitic, sedativ, hipnotic (nu determină somnolenţă reziduală), anticonvulsivant şi anticolinergic.
  - Este un inductor enzimatic pentru vitamina D_3, Warfarină şi barbiturice. Apare în secreţia lactată şi biliară, realizând un ciclu etero-hepatic.
  - Indicaţii: anxiolitice, sedative, hipnotice.
  - Contraindicaţii şi efecte adverse: idem barbiturice. Determină adicţie.
- **1.8. Ureide aciclice: Bromisoval, Carbromal**
  - Efecte farmacodinamice: hipnotice cu acţiune de scurtă durată, anticonvulsivante.
  - Au un indice terapeutic mic.
  - Efecte adverse: prin eliberarea ionului de brom, pot da fenomene de bromism (depresie, iritabilitate, erupţii cutanate), dacă sunt folosite în doze excesive.

634

1.9. Bromuri

- Săruri de sodiu, potasiu, amoniu, calciu, în monoterapie sau în asociere.
- Efecte farmacodinamice: sedativ, hipnotic, anticonvulsivant.
- Mecanism de acţiune: înlocuirea clorului din lichidul extracelular.
- Indicaţii:
  - sedativ;
  - anticonvulsivant (preferat la persoanele în vârstă), persoane cu deficit în G_6PD.
- Efecte adverse:
  - fenomen de bromism după tratament prelungit (tulburări digestive, coriză, conjunctivită, erupţii cutanate, foliculită bromică);
  - reacţii imunologice de tip I (rash);
  - sedare, modificări comportamentale.

635

1.10. Alte structuri

- **L-Triptofan**
  - ❖Anxiolitic, sedativ, hipnotic, miorelaxant, anticonvulsivant;
  - ❖Este un aminoacid esenţial, precursor al serotoninei, se găseşte în carne, peşte.
- **Antagonişti competitivi ai receptorilor histaminergici H_1 de generaţia I**
  - ❖Etanolamine (Difenhidramina, Doxilamina);
  - ❖Etilamindiamine (Pirilamina);
  - ❖Fenotiazine (Prometazina);
  - ❖Piperazine (Hidroxizin).
- **Antagonişti competitivi ai receptorilor H_1 şi $5HT_2$:** Ciproheptadina.
- **Agonişti ai receptorilor pentru melatonină** (MT_1R, MT_2R, MT_3R): Ralmeteon.
- **Etclorvinolul:** este sedativ, hipnotic.
- **Sedative de origine vegetală:** Extraveral, Sedinstant, Ceai sedativ.

636

II. Anxiolitice fără efect sedativ
Buspirona, Ipsapirona, Gepirona, Tandospirona

- Mecanism de acţiune: agonist parţial al receptorilor $5\text{-}HT_{1A}$.
- Efecte farmacodinamice: anxiolitic fără efect sedativ.
- Farmacocinetică: timp de acţiune scurt, sunt supue efectului primului pasaj, formează metaboliţi activi (un derivat piperazinic blocant al receptorilor adrenergici $alfa_2$).
- Indicaţii: anxiolitic (nu este eficient în atacuri de panică).
- Contraindicaţii: tulburări de ritm.
- Efecte adverse: tahicardii, nervozitate, parestezii, stări confuzionale, tulburări gastro-intestinale, mioză (dependent de doză), creşteri ale valorilor TA, când se asociază cu IMAO.
- Nu determină adicţie.

637

Medicaţia stărilor de agitaţie

- Diazepam
- Scopolamina
- Neuroleptice
- Sulfat de magneziu (administrat parenteral)
  - ❖Este un deprimant motor central, relaxează musculatura netedă, scade presiunea arterială (prin deprimare centrală, ganglionară şi directă), suprimă unele aritmii.
  - ❖Indicaţii: encefalopatii hipertensive; convulsii, tetanus, eclampsie.
  - ❖Reacţii adverse: congestia feţei, hipotensiune arterială, deprimarea respiratorie, paralizie musculară.

638

Interacţiuni

- Barbiturice, Fenitoin, Carbamazepina → inductoare enzimatice ale metabolizării hepatice a medicamentelor.
- Cimetidina inhibă metabolizarea hepatică a benzodiazepinelor şi imidazopiridinelor.
- Cloralhidrat poate deslocui Warfarina de pe proteinele de transport plasmatice şi creşte efectul anticoagulant.
- Clordiazepoxid nu se asociază cu Valproat şi etanol.
- La pacienţii trataţi cu IMAO, Buspirona determină creşteri ale valorilor TA.

639

Miorelaxante cu acţiune la nivelul SNC

Inhibitori ai transmisiei glutamatergice: Riluzole

- Mecanism de acţiune: inhibă transmisia glutamatergică.
- Efecte farmacodinamice: reduce spasmul musculaturii striate.
- Mod de administrare: oral.
- Indicaţii: scleroza amiotrofică laterală.

538

2. Agenţi activi farmacologic indicaţi în tratamentul bolii Parkinson - Clasificare

- **2.1. Substituirea carenţei de dopamină:**
  - ❖L-Dopa (Levodopa) ± inhibitori ai enzimelor care inactivează periferic şi/sau central L-Dopa:
    - inhibitori ai Dopa-decarboxilazei (IDDC): Benserazida, Carbidopa;
    - inhibitori ai MAO tip B (IMAO-B): Selegiline, Rasagiline, Lazabemide, Mofegiline;
    - inhibitori ai catecol-o-metil-transferazei (ICOMT): Tolcapone, Nitecapone, Entacapone, CGP-28014 (atipic).
  - ❖Alţi agonişti ai receptorilor dopaminergici :
    - Ergopeptine: Bromocriptina, Lisuride, Terguride, Pergolide, Cabergoline.
    - Derivaţi neergopeptinici: Piribedil, Ropinirole, Apomorfina, Pramipexole, Talipexole.
  - ❖Eliberatori de Dopamină: Amantadina, amfetaminele (prezentate la capitolul "Substanţe cu acţiune stimulatoare asupra SNV simpatic ").

539

Agenţi activi farmacologic indicaţi în tratamentul bolii Parkinson - Clasificare (continuare)

- **2.2. Anticolinergice:**
  - Cu acţiune centrală şi periferică:
    - alcaloizi naturali (Atropina, Scopolamina);
    - derivaţi de sinteză (Benztropina);
  - Cu acţiune centrală (blocante ale receptorilor muscarinici de la nivelul neuronilor medulari intercalari): Trihexifenidil, Biperiden, Orfenadrina, Prociclidina, Difenciclimin.
- **2.3. Blocante ale receptorilor histaminergici H_1 de generaţia I:** Etanolamine→ Difenhidramina.
- **2.4. DL-Treo-Dihidroxifenilserina (DOPS).**
- **2.5. Alte posibilităţi de influenţare farmacologică:**
  - Vitamina E;
  - Factorii neurotrofici (gangliozid GM-1).
- **2.6. Proceduri chirurgicale:** grefe de ţesut cromafin în nucleul caudat.

540

V. Anticonvulsivante

1. **Barbiturice şi substanţe înrudite**
2. **Hidantoine**
3. **Compuşi triciclici**
4. **Succinimide**
5. **Acizi carboxilici**
6. **Oxazolidindione**
7. **Benzodiazepine**
8. **Bromuri**
9. **Inhibitori de anhidrază carbonică**
10. **Anticonvulsivante cu structuri diferite**
11. **Medicaţia stărilor de agitaţie**

Anticonvulsivante
Clasificare

- **1. Barbiturice şi substanţe înrudite:** Fenobarbital şi substanţe înrudite (Primidon).
- **2. Hidantoine:** Fenitoin, Fosfenitoin şi analogi structurali (Mefenitoin, Ethotoin, Fenacemida).
- **3. Compuşi triciclici:** Carbamazepina, Oxcarbazepina.
- **4. Succinimide:** Ethosuximida, Fensuximida, Methsuximida.
- **5. Acizi carboxilici:** Acid valproic, Valproat de sodiu.
- **6. Oxazolidindione:** Trimetadiona, Parametadiona, Dimetadiona.
- **7. Benzodiazepine:** Diazepam, Lorazepam, Clonazepam, Nitrazepam, Clorazepate.
- **8. Bromuri**.
- **9. Inhibitori de anhidrază carbonică**: Acetazolamida.
- **10. Anticonvulsivante cu structuri diferite**: Vigabatrin, Lamotrigine, Felbamate, Gabapentin, Topiramate, Tiagabine, Zonisamide, Levetiracetam.

641

1. Barbiturice şi substanţe înrudite

- Clasificare:
  - Fenobarbital;
  - Substanţe înrudite: Primidon (promedicament, se metabolizează la Fenobarbital).
- Doza cu efect anticonvulsivant nu produce sedare excesivă.
- Nu se capătă obişnuinţă la efectul anticonvulsivant.
- Primidon este indicat numai ca anticonvulsivant.
- Mecanisme de acţiune, efecte farmacodinamice, contraindicaţii, efecte adverse → vezi barbituricele prezentate la capitolul "Anxiolitice-sedative-hipnotice".

642

2. Hidantoine
Fenitoin, Fosfenitoin şi analogi structurali (Mefenitoin, Ethotoin, Fenacemida) – mecanisme de acţiune

- Blocarea porţii interne a canalelor de sodiu (prelungesc starea de inactivare a canalelor);
- inhibă fluxul transmembranar al calciului;
- inhibă potenţialul posttetanic medular;
- stimulează Na^+/K^+-ATP-aza membranei celulei gliale;
- inhibă eliberarea de NA, serotonină;
- stimulează captarea dopaminei şi inhibă activitatea MAO;
- stimulează scindarea Ach;
- antagonizează efectele glutamatului;
- inhibă eliberarea aminoacizilor excitatori;
- inhibă recaptarea GABA;
- stimulează proliferarea şi expresia receptorilor GABA-ergici;
- inhibarea sintezei de acid folic;
- interferă cu metabolizarea vitaminei D;
- interferă cu activitatea hormonilor sexuali;
- produce stabilizare membranară (interferă cu lipidele membranare) 643

Hidantoine
Fenitoin, Fosfenitoin şi analogi structurali (Mefenitoin, Ethotoin, Fenacemida)

- Efecte farmacodinamice:
  - ❖ anticonvulsivant (paradoxal determină arii de excitaţie corticală);
  - ❖ antiaritmic;
  - ❖ antifolat.
- Farmacocinetică:
  - ❖ Legare de proteinele plasmatice în proporţie de 90% (hipoalbuminemia creşte concentraţia fracţiilor libere). Legarea de proteine scade în afecţiunile renale.
  - ❖ Inductor enzimatic al metabolizării hepatice a medicamentelor, inclusiv al propriei metabolizări.
  - ❖ Fenitoin prezintă cinetică saturabilă.
- Indicaţii:
  - ❖ anticonvulsivant: epilepsii grand mal primare şi secundare, epilepsii parţiale simple şi complexe, status grand mal;
  - ❖ antiaritmic de clasă IB: în special, pentru tratamentul intoxicaţiei acute cu digitalice. 644

Hidantoine
Fenitoin, Fosfenitoin şi analogi structurali (Mefenitoin, Ethotoin, Fenacemida) – efecte adverse

- greaţă, diplopie, nistagmus, tremurături, ataxie, cefalee, apatie;
- hiperkinezii, simptome coreoatetozice, paradoxal creşterea frecvenţei crizelor;
- hiperplazie gingivală;
- osteomalacie;
- anemie megaloblastică, agranulocitoză;
- manifestări alergice: febră, rash cutanat, dermatite exfoliative;
- hirsutism (prin modificarea metabolizării hormonilor sexuali);
- formare de cheloizi;
- limfadenopatie;
- sedare, la doze foarte mari;
- neuropatii periferice, scăderea reflexelor osteo-tendinoase la membrele inferioare;
- aspect "aspru" / "grosolan" al feţei;
- hepatotoxicitate. 645

Hidantoine
Fenitoin, Fosfenitoin şi analogi structurali (Mefenitoin, Ethotoin, Fenacemida) - particularităţi

- **Fosfenitoin**
  - ❖ se metabolizează la Fenitoin;
  - ❖ administrare parenterală.
- **Mefenitoin**
  - ❖ se metabolizează la nirvanol (metabolit activ);
  - ❖ efecte adverse: dermatite, agranulocitoze, hepatite.
- **Ethotoin**
  - ❖ efecte adverse similare, dar mai frecvente decât la Fenitoin.
- **Fenacemida**
  - ❖ efecte adverse: induce stări depresive, hepatite, nefrite, anemii aplastice.

646

3. Compuşi triciclici
Carbamazepina, Oxcarbazepina

- Mecanism de acţiune: blochează poarta internă a canalelor de sodiu, inhibă eliberarea şi captarea de NA, interferă cu receptorii adenozinici, posibil potenţează efectul postsinaptic GABA.
- **Carbamazepina**
  - ❖ Efecte farmacodinamice: anticonvulsivant, analgezic.
  - ❖ Farmacocinetică: inductor enzimatic al metabolizării hepatice a medicamentelor, inclusiv al propriei metabolizări.
  - ❖ Indicaţii: anticonvulsivant (epilepsii grand mal primare şi secundare, epilepsii parţiale simple şi complexe); analgezic (nevralgia de trigemen); alternativă în psihozele bipolare.
  - ❖ Efecte adverse: greaţă, ataxie, diplopie, vertij, somnolenţă la doze mari, efecte imunologice de tip I (rash, eritem cutanat) şi de tip II (agranulocitoză), anemie aplastică, hiponatremie şi intoxicaţie cu apă, edeme, disfuncţii hepatice (rare), icter.
- **Oxcarbazepina**: durată mai lungă de acţiune (prin metabolitul activ), determină hiponatremie mai severă, este mai slab inductor enzimatic al metabolizării.

647

4. Succinimide
Ethosuximida, Fensuximida, Methsuximida

- **Ethosuximida**
  - ❖ Mecanisme de acţiune:
    - inhibă Na^+/K^+-ATP-aza membranară;
    - inhibă GABA-transaminaza;
    - inhibă canalele de calciu de tip T (cu concentraţie crescută în neuronii talamici).
  - ❖ Efecte farmacodinamice: anticonvulsivant.
  - ❖ Indicaţii: absenţe epileptice (de elecţie).
  - ❖ Efecte adverse: iritaţie gastro-intestinală, letargie tranzitorie, stare de oboseală, cefalee, ameţeli, euforie, modificări comportamentale, rash, trombocitopenie (→ pancitopenie), eozinofilie, LES.
- **Methsuximida**
  - ❖ Indicaţii: absenţe epileptice (de elecţie), epilepsii parţiale (alternativă deoarece are toxicitate crescută).

648

5. Acizi carboxilici
Acid valproic, Valproat de sodiu

- Mecanisme de acţiune:
  - inhibă GABA-transaminaza (GABA-T);
  - deschid şi activează canalele de K^+ ale membranei neuronale;
  - induc o stare de acidoză metabolică → cresc cetonele în circulaţie, ceea ce indică o creştere a glicogenului cerebral;
  - experimental: facilitează activitatea enzimei responsabile pentru sinteza GABA (glutamic acid decarboxilase = GAD), inhibă transportorul GAT-1 (glutamic acid transporter), scad conţinutul cerebral în aspartat.
- Efecte farmacodinamice: anticonvulsivant.
- Indicaţii:
  - anticonvulsivant: absenţe epileptice (de elecţie), epilepsie mioclonică juvenilă (de elecţie) epilepsii grand mal primare şi secundare, epilepsii parţiale simple şi complexe;
  - profilaxia migrenei;
  - alternativă în psihozele bipolare.

649

Acizi carboxilici
Acid valproic, Valproatul de sodiu

- Efecte adverse:
  - greaţă, vărsături, dureri abdominale, "arsuri" retrosternale;
  - alopecie tranzitorie;
  - tremor fin;
  - la doze mari, sedare;
  - trombocitopenie (tendinţă la hemoragii);
  - creşterea transaminazelor serice, necroze hepatice, creşterea fosfatazei alcaline serice, pancreatite;
  - teratogene (creşte incidenţa spinei bifida, a anomaliilor cardiovasculare, orofaciale şi digitale).

650

6. Oxazolidindione
Trimetadiona, Parametadiona, Dimetadiona

- Mecanism de acţiune:
  - inhibă canalele de calciu de tip T (cu concentraţie crescută în neuronii talamici) – atât medicamentul parental, cât şi metaboliţii săi activi.
- Efecte farmacodinamice: anticonvulsivant.
- Farmacocinetică: durată lungă de acţiune.
- Indicaţii: absenţe epileptice.
- Efecte adverse:
  - acidoză metabolică;
  - reacţii imunologice de tip I (rash, dermatite exfoliative);
  - reacţii imunologice de tip II (sindrom nefrotic autoimun, miastenia gravis);
  - pancitopenii.

651

7. Benzodiazepine. 8. Bromuri

- **7. Benzodiazepine:**
  - Ca anticonvulsivante se administrează: Diazepam, Lorazepam, Clonazepam, Nitrazepam, Clorazepate.
  - Indicaţii:
    - epilepsie mioclonică astatică;
    - spasmul infantil;
    - status epilepticus (se poate asocia cu ACTH sau Dexametazonă).
  - Mecanism de acţiune, efecte adverse, contraindicaţii:
    - vezi anxiolitice-sedative-hipnotice.
- **8. Bromuri:**
  - vezi anxiolitice-sedative-hipnotice.

652

9. Inhibitori de anhidrază carbonică Acetazolamida

- Mecanism de acţiune: inhibarea anhidrazei carbonice de la:
  - nivel cerebral → induc o stare de acidoză metabolică;
  - nivelul globului ocular;
  - nivelul tubului contort proximal renal;
  - nivelul mucoasei gastrice.
- Efecte farmacodinamice:
  - SNC: anticonvulsivant;
  - scăderea presiunii intraoculare;
  - creşterea diurezei (diureză alcalină);
  - inhibarea producerii HCl.

653

9. Inhibitori de anhidrază carbonică Acetazolamida

- Indicaţii:
  - anticonvulsivant: alternativă în epilepsii de toate tipurile (dar apare toleranţă la acest efect, după 4 săptămâni); se preferă la femei cu epilepsie în perioada ciclului menstrual;
  - glaucom;
  - rău de altitudine;
  - alcaloze metabolice;
  - altele: diuretic, alcalinizarea urinii, boală peptică.
- Contraindicaţii: insuficienţa renală şi hepatică severă, sarcina, diabetul zaharat.
- Efecte adverse: acidoză metabolică hipercloremică; reacţii imunologice de tip I (rash) şi de tip IV (dermatite exfoliative); hipokaliemie, parestezii la nivelul membrelor, bicarbonaturie, hipofosfatemie, fosfaturie, hipercalciurie, nefrolitiaze.

654

10. Structuri diferite: Vigabatrin

- Este derivat de gama-vinil-GABA.
- Mecanism de acţiune: inhibă ireversibil GABA-transaminaza (GABA-T).
- Efecte farmacodinamice: anticonvulsivant.
- Farmacocinetică: cinetică saturabilă, acţiune de lungă durată, eliminare renală.
- Indicaţii: epilepsii parţiale, sindrom West.
- Contraindicaţii: persoane cu afecţiuni psihice în antecedente.
- Efecte adverse:
  - creştere ponderală;
  - somnolenţă, vertije;
  - rar: agitaţie psihomotorie, stări confuzionale, psihoze;
  - defecte ale câmpului vizual (1/3 din cazuri);
  - experimental: edeme intramielinice reversibile.

655

Structuri diferite: Lamotrigine

- Este derivat feniltriazinic.
- Mecanism de acţiune: blochează poarta internă a canalelor de sodiu.
- Efecte farmacodinamice: anticonvulsivant.
- Farmacocinetică: cinetică saturabilă, acţiune de lungă durată, legare de proteinele plasmei 55%, metabolizare hepatică, eliminare renală.
- Indicaţii: epilepsii focale, epilepsii parţiale, epilepsia mioclonică juvenilă, absenţe epileptice.
- Efecte adverse: greaţă, cefalee, somnolenţă, vertije, diplopie, rash, dermatite (prin mecanism imunologic).

656

Structuri diferite: Felbamate

- Mecanism de acţiune: posibil blocarea receptorilor NMDA, pe calea situsurilor de legare a glicinei.
- Efecte farmacodinamice: anticonvulsivant.
- Farmacocinetică: acţiune de lungă durată, metabolizare hepatică, eliminare renală.
- Indicaţii: sindrom Lennox-Gastaut, epilepsii parţiale (a 3-a linie de tratament).
- Efecte adverse: hepatite severe, anemie aplastică.

657

Structuri diferite: Gabapentin

- Analog GABA.
- Mecanisme de acţiune:
  - alterează eliberarea sinaptică şi metabolismul GABA sau recaptarea GABA prin transportorii GABA;
  - se leagă de subunitatea alfa2delta a canalelor de calciu voltaj-dependente.
- Efecte farmacodinamice: anticonvulsivant, analgezic.
- Farmacocinetică: acţiune de scurtă durată, nu este metabolizat hepatic, nu este inductor enzimatic, eliminare renală de tip liniar.
- Indicaţii:
  - epilepsii parţiale şi grand mal;
  - durerea neuropatică (mai nou, este indicat pentru nevralgia postherpetică la adult).
- Efecte adverse: somnolenţă, ameţeli, cefalee, tremor, ataxie.

658

Structuri diferite: Topiramate

- Monozaharid substituit.
- Mecanisme de acţiune:
  - Blochează canalele de sodiu voltaj-dependente.
  - Potenţează efectul inhibitor GABA, acţionând pe un alt situs decât cel barbiturat sau benzodiazepinic.
  - Inhibă acţiunea kainatului pe receptorii AMPA.
- Efecte farmacodinamice: anticonvulsivant.
- Farmacocinetică: acţiune de lungă durată, cinetică liniară, nu este metabolizat hepatic, eliminare renală.
- Indicaţii: epilepsii grand mal şi parţiale.
- Efecte adverse: somnolenţă, ameţeli, stare de oboseală, scăderea funcţiei cognitive, parestezii, nervozitate, stări confuzionale, urolitiaza (la 15% din pacienţi → necesară oprirea tratamentului), posibil teratogenitate.

659

Structuri diferite: Tiagabine

- Derivat de acid nipecotic.
- Mecanisme de acţiune:
  - Inhibă recaptarea GABA la nivelul neuronilor şi al nevrogliilor.
  - Inhibă preferenţial izoforma transportorului 1 (GAT-1) mai mult decât GAT 2 şi 3.
  - Creşte nivelurile GABA la nivelul creierului anterior şi al hipocampusului.
- Efecte farmacodinamice: anticonvulsivant.
- Farmacocinetică: acţiune de scurtă durată, absorbţia este redusă în prezenţa alimentelor, metabolizat hepatic, eliminare digestivă (60-65%) şi renală (25%).
- Indicaţii: epilepsii parţiale şi grand mal.
- Efecte adverse: ameţeli, somnolenţă, astenie, stări confuzionale excesive, ataxie (necesită întreruperea tratamentului), nervozitate, tremor, dificultăţi de concentrare, labilitate emoţională, stări depresive, psihoze, rash.

660

Structuri diferite: Zonisamide

- Derivat sulfonamidic.
- Mecanisme de acţiune:
  - ❖ blocarea canalelor de sodiu.
  - ❖ acţiune posibilă pe canalele de calciu voltaj-dependente.
- Efecte farmacodinamice: anticonvulsivant.
- Farmacocinetică: acţiune de lungă durată, cinetică saturabilă, eliminare renală.
- Indicaţii: epilepsii parţiale şi grand mal, spasme infantile, mioclonii.
- Efecte adverse: somnolenţă, afectarea funcţiei cognitive, calculoză renală, rash.

661

Structuri diferite: Levetiracetam

- Analog de Piracetam.
- Mecanism de acţiune:
  - ❖ legare specifică şi afectare alosterică a receptorilor GABA, a canalelor de calciu voltaj-dependente şi a canalelor de potasiu.
- Efecte farmacodinamice: anticonvulsivant.
- Farmacocinetică: acţiune de scurtă durată, cinetică liniară, eliminare renală.
- Indicaţii: epilepsii parţiale.
- Efecte adverse: somnolenţă, astenie, ameţeli, reacţii alergice rare.

662

Interacţiuni

- Acidul valproic, benzodiazepinele şi Fenitoinul se pot dislocui unele pe altele de pe proteinele de transport plasmatic.
- Fenilbutazona şi sulfonamidele pot dislocui Fenitoinul de pe proteinele de transport plasmatic.
- Fenitoin (afinitate crescută pentru proteina de legare a hormonilor tiroidieni) → rezultate fals pozitive în testele de evaluare a hormonilor tiroidieni.
- Carbamazepina şi Fenobarbital scad concentraţia steady-state a Fenitoinului. Fenitoin şi Fenobarbital scad concentraţia steady-state a Carbamazepinei.
- HIN creşte concentraţia steady-state a Fenitoinului.
- Valproatul de sodiu creşte de 2 ori $t_{1/2}$ al Lamotrigine
- Felbamate determină creşterea nivelului plasmatic al Fenitoin şi Acid valproic şi scăderea nivelului plasmatic al Carbamazepinei.
- Topiramate → scade nivelul plasmatic al estrogenilor.
- Dimetadiona inhibă demetilarea Metabarbitalului.

663

VI. Influenţarea farmacologică a afecţiunilor psihice

1. Neuroleptice
2. Terapia cu litiu şi alte medicamente folosite în tratamentul tulburărilor afective bipolare
3. Antidepresive
4. Anxiolitice
5. Psihoanaleptice
6. Analeptice respiratorii
7. Psihotonice (nootrope)
8. Betablocante folosite în psihiatrie şi neurologie
9. Imunomodulatoare indicate în schizofrenie

Terminologie

- **Neuroleptice** (antipsihotice) → medicamente care au capacitatea de a inhiba simptome caracteristice unor boli psihice: halucinaţiile, autismul, ideaţia delirantă.
- **Analeptice respiratorii** → medicamente excitante ale SNC, capabile să stimuleze respiraţia, mai mult sau mai puţin selectiv.
- **Psihoanaleptice** → pot îndepărta temporar starea de oboseală sau somnolenţă, ridicând performanţa psihică, acuitatea senzorială şi reactivitatea motorie la nivelul de funcţionare normal al organismului odihnit.
- **Psihotonice** (nootrope, neurotrope, activatoare ale metabolismului cerebral) → ameliorează funcţiile asociative şi integrative ale SNC.
- **Euforizante** → determină o stare psihică plăcută (bună dispoziţie, optimism) şi îndepărtează stările psihice şi reacţiile afective neplăcute (tristeţea, frica etc).
- **Psihotomimetice** → alterează activitatea psihică normală, comportamentul, determină halucinaţii.

665

Terminologie

- Psihoze → alterări profunde ale activităţii ideo-afective, comportamentului, capacităţii de evaluare critică, a stării şi acţiunilor propriei sale persoane, ca şi a interrelaţiilor sociale ale unui individ.
  - ❖ Schizofrenii (psihoze discordante/hipotimice) → disociaţie intrapsihică între funcţiile de cunoaştere (sunt păstrate, dar capacitatea de a gândi coerent este alterată) şi cele afective (sunt profund alterate).
  - ❖ Deliruri cronice sistematizate (delirul pur de interpretare numit paranoia) → idei delirante ireductibile la persuasiune.
  - ❖ Psihoze hipertimice (psihoze afective) se subîmpart în:
    - stări maniacale (manii) → euforie, expansivitate, accelerare patologică neproductivă a ideaţiei, agitaţie motorie puternică;
    - stări depresive (melancolii) → tristeţe adâncă, cu tendinţă la sinucidere, inhibiţie psihomotoare, insomnie, agitaţie anxioasă;
    - psihoze maniaco-depresive (ciclice, bipolare) → cele două stări alternează continuu sau sunt întrerupte de perioade de remisiune.
- Psihopatii → predominanţa anomaliilor de caracter, egofilie, deficitul sentimentelor moral-sociale (cleptomanie, toxicomanii etc).
- Nevroze → preocupare excesivă şi anxioasă pentru propria sănătate, cefalee, astenie, disfonie, insomnie.

666

1. Neuroleptice
Clasificare

- **1.1. Fenotiazine:**
  - Cu lanţ secundar alifatic: Clorpromazina, Levomepromazina;
  - Cu lanţ secundar piperidinic: Tioridazina;
  - Cu lanţ secundar piperazinic: Flufenazina, Trifluoperazina, Perfenazina.
- **1.2. Tioxantene:** Tiotixen, Clorprotixen.
- **1.3. Butirofenone:** Haloperidol, Droperidol.
- **1.4. Difenilbutilpiperidine:** Pimozide.
- **1.5. Structuri diferite:** Risperidone, Clozapine, Quetiapine, Olanzapine, Sertindole, Molindone, Sulpiride, Loxapine, Remoxipride, Ziprasidone, Aripiprazole.

667

Neuroleptice
Indicaţii

- Indicaţii generale ale neuroleptice:
  - Schizofrenie;
  - Manii, perioade maniacale şi psihoze bipolare;
  - Delir cronic sistematizat;
  - Tulburări comportamentale cu agitaţie psihomotorie;
  - Boala Alzheimer.
- Unele neuroleptice mai prezintă şi alte indicaţii particulare, în funcţie de structură.

668

Neuroleptice – efecte adverse comune
(cu variaţii semnificative în funcţie de clasă)

- tulburări neurologice:
  - pseudoparkinsonism, ataxie (nu şi la antipsihoticele selective anti-D_2), distonii acute;
  - diskinezie tardivă;
  - stări confuzionale (la doze foarte mari, prin blocarea receptorilor M);
- hiperprolactinemie: sindrom amenoree – galactoree, infertilitate, scăderea libidoului, impotenţă;
- pseudodepresii, stări confuzionale;
- hipotensiune arterială ortostatică, inhibarea ejaculării;
- efecte antimuscarinice (uscăciunea mucoaselor, micţiuni dificile → retenţie acută de urină, constipaţie, voalarea vederii);

669

2.1. Substituirea carenței de dopamină
L-DOPA

- Mecanism de acțiune: la nivel SNC se transformă în Dopamină și acționează ca agonist al receptorilor dopaminergici.
- Efecte farmacodinamice: ameliorează akinezia, bradikinezia, rigiditatea musculară, tremorul, funcțiile motorii, funcțiile psihice.
- Farmacocinetică:
  - Traversează bariera hematoencefalică și, la nivelul SNC, este transformată în Dopamină.
  - Aproximativ 95 % din L-Dopa administrată este decarboxilată și transformată în Dopamină în periferie; în creier ajunge 1 % din doza administrată.

541

L-DOPA
Efecte adverse

- Precoce: anorexie, greață, vărsături, hipotensiune arterială ortostatică, tahiaritmii, alterarea simțului gustului.
- Tardive:
  - fluctuații ale efectului ("on-off effect");
  - tulburări psihice (halucinații, coșmaruri, anxietate, delir, stări maniacale sau depresive);
  - insomnie;
  - excitație sexuală (datorate efectelor diencefalice ale medicamentului).
- Întreruperea bruscă a administrării sau reducerea brutală a dozei determină sindrom de abstinență (se manifestă prin rigiditate musculară, creșterea periculoasă a temperaturii corpului, leucocitoză, instabilitate vegetativă, cu afectarea TA și a pulsului, creșterea creatinin-kinazei) – este echivalent cu sindromul malign indus de neuroleptice.

542

Inhibitori ai dopa-decarboxilazei (IDDC): Benserazida, Carbidopa

- Mecanism de acțiune: inhibă dopa-decarboxilaza în periferie.
- Farmacocinetică: nu traversează bariera hematoencefalică (deci vor asigura o concentrație eficientă a L-Dopa la nivel cerebral).
- Indicații: în asociere cu L-Dopa pentru tratamentul bolii Parkinson.

543

Neuroleptice – efecte adverse comune (continuare) (cu variaţii semnificative în funcţie de clasă)

- creştere ponderală (probabil prin blocarea asociată a receptorilor H_1 şi $5HT_2$) – manifestată cu o intensitate mai redusă la Ziprazidone şi Aripiprazole şi mai puternic la Olanzapine;
- hiperglicemie şi diabet zaharat (secundar sindromului dislipidemic asociat cu rezistenţa la insulină sau datorat unor mecanisme neelucidate) – mai frecvente la Clozapine şi Olanzapine;
- reacţii imunologice (agranulocitoză, icter colestatic, erupţii cutanate);
- efecte teratogene;
- sindrom neuroleptic malign (rigiditate musculară la debut, apoi hipertermie, leucocitoză, instabilitate neurovegetativă, creşterea creatin-kinazei).

670

Neuroleptice - Fenotiazine cu lanţ secundar alifatic (Clorpromazina, Levomepromazina) şi cu lanţ secundar piperidinic (Tioridazina)

- Mecanism de acţiune: blocarea receptorilor $\alpha_1 = M = H_1 = 5HT_2 \geq D_2 > D_1$.
- Efecte farmacodinamice:
  - efecte antipsihotice slabe;
  - efecte sedative puternice;
  - Tioridazina prezintă şi efecte timoleptice importante;
  - Clorpromazina prezintă efecte antiinflamatoare şi imunomodulatoare.
- Farmacocinetică: Clorpromazină şi Tioridazină:
  - După administrare orală, sunt supuse efectului primului pasaj hepatic, prezentând circuit entero-hepatic.
  - Sunt liposolubile.
  - Circulă legate de proteinele plasmei în proporţie de 92-99%.
  - Se metabolizează la compuşi activi: metaboliţii Clorpromazinei se elimină urinar, după câteva săptămâni de administrare; metabolitul Tioridazinei (Mesoridazina) este foarte activ şi realizează concentraţii antipsihotice importante.

671

Neuroleptice - Fenotiazine cu lanţ secundar alifatic (Clorpromazina, Levomepromazina) şi cu lanţ secundar piperidinic (Tioridazina)

- Indicaţii:
  - Clorpromazina:
    - antialergic (febra de fân, prurit, urticarie, rash);
    - antiemetic (inlcusiv în răul de mişcare);
    - antipsihotic (schizofrenie, perioade maniacale, tulburări comportamentale cu agitaţie psihomotorie, boala Alzheimer);
    - anxiolitic – sedativ – hipnotic.
  - Levomepromazina → antipsihotic (schizofrenie).
  - Tioridazina → antipsihotic (schizofrenie, manie), agitaţie psihomotorie.
- Contraindicaţii: glaucom; hiperplazie benignă de prostată; ulcer peptic; leziuni ateromatoase coronariene severe; insuficinţă cardiacă, tulburări de ritm şi coducere (în special, Tioridazina, cu efecte de tip chinidinic); copii sub 12 ani.

672

Neuroleptice - Fenotiazine cu lanţ secundar alifatic (Clorpromazina, Levomepromazina) şi cu lanţ secundar piperidinic (Tioridazina)

- Efecte adverse:
  - sedare excesivă, stări confuzionale;
  - efecte de tip antimuscarinic;
  - efecte de blocare a α_1: hipotensiune ortostatică, inhibarea ejaculării;
  - depuneri pigmentare la nivelul:
    - camerei anterioare a globului ocular: pentru Clorpromazină,
    - la nivelul retinei: pentru Tioridazină.
  - Tioridazina (deoarece este puternic cardiotoxică) determină:
    - la doze medii → efecte de tip chinidin-like (aritmii, modificarea undei T pe ECG, tulburări de conducere la nivelul ţesutului excito-conductor);
    - la doze toxice → fibrilaţie ventriculară → deces.

673

Neuroleptice - Fenotiazine cu lanţ secundar piperazinic (Flufenazina, Trifluoperazina, Perfenazina) şi butirofenone (Haloperidol, Droperidol)

- Mecanism de acţiune: blocarea receptorilor $D_2 > D_1 = D_4 > \alpha_1 > 5HT_2$
- Efecte farmacodinamice: efecte antipsihotice foarte puternice (numite şi antipsihotice "incisive").
- Farmacocinetică Haloperidol: este supus efectului primului pasaj.
- Indicaţii:
  - Antipsihotic (schizofrenie, perioade maniacale, tulburări comportamentale cu agitaţie psihomotorie)
  - Neuroleptanalgezie.
- Efecte adverse:
  - hipotensiune ortostatică;
  - sedare redusă;
  - efecte extrapiramidale;
  - efect teratogen (în special derivaţii fenotiazinici cu lanţ secundar piperazinic).

674

Neuroleptice

- **Difenilbutilpiperidine: Pimozide**
  - Mecanism de acţiune: blochează selectiv receptorii D_2.
  - Efecte farmacodinamice: antipsihotice puternice.
  - Efecte adverse: pseudoparkinsonism, diskinezie tardivă.
- **Tioxantene: Tiotixen, Clorprotixen**
  - Eficienţă clinică înaltă.
  - Efecte extrapiramidale şi sedative de intensitate medie.
  - Determină hipotensiune arterială moderată.

675

Neuroleptice

Structuri diferite (neuroleptice atipice)

- **Risperidone**
  - Mecanism de acţiune: blochează D_2 = $5HT_2$.
  - Efecte farmacodinamice: antipsihotic puternic.
  - Efecte adverse: efecte extrapiramidale reduse, efecte sedative reduse, hipotensiune arterială de intensitate redusă.
- **Clozapine**
  - Mecanism de acţiune: blochează D_4= H_1= α_1 > $5HT_2$ > D_2 > D_1.
  - Efecte farmacodinamice: antipsihotic de eficacitate medie.
  - Efecte adverse: efecte extrapiramidale reduse, efecte sedative reduse, agranulocitoză, creştere ponderală marcată, frecvenţă crescută a sindromului dislipidemic şi a diabetului zaharat.
- **Quetiapine**
  - Mecanism de acţiune: blochează D_2 = α_1 = α_2 = H_1 = $5HT_2$.
  - Efecte farmacodinamice: antipsihotic puternic.
  - Efecte adverse: pseudoparkinsonism, diskinezie tardivă, efecte sedative de intensitate medie.

676

Neuroleptice

Structuri diferite (neuroleptice atipice) (continuare)

- **Olanzapine**
  - Mecanism de acţiune: blochează $5HT_2$ = H_1 > α_1 = D_2 = D_1.
  - Efecte farmacodinamice: antipsihotic puternic.
  - Efecte adverse: acţiune sedativă medie, hipotensiune arterială de intensitate redusă, creştere ponderală marcată, frecvenţă crescută a sindromului dislipidemic şi a diabetului zaharat.
- **Sertindole**
  - Mecanism de acţiune: blochează $5HT_2$ >> D_2 = α_1.
  - Efecte farmacodinamice: antipsihotic puternic.
  - Efecte adverse: efecte extrapiramidale reduse, efecte sedative reduse, hipotensiune arterială de intensitate foarte redusă.
- **Molindone, Sulpiride, Loxapine, Remoxipride, Ziprasidone, Aripiprazole**
  - Efecte farmacodinamice: antipsihotice de intensitate medie.
  - Efecte adverse: efecte extrapiramidale medii, efecte sedative medii, hipotensiune arterială de intensitate medie.
  - Ziprasidone, Aripiprazole: frecvenţă redusă a creşterii ponderale, a sindromului dislipidemic şi a diabetului zaharat.
  - Ziprazidone este cardiotoxice.

677

2. Terapia cu litiu şi alte medicamente folosite în tratamentul tulburărilor afective bipolare

- Clasificare:
  - **Săruri de litiu:** Acetat de litiu, Carbonat de litiu
  - **Compuşi triciclici:** Carbamazepina
  - **Acizi carboxilici:** Acid valproic, Divalproex
- Carbamazepina şi acizii carboxilici constituie alternativă de tratament (în monoterapie sau asociate cu săruri de litiu).

678

Săruri de litiu

- Efecte farmacodinamice:
  - ❖Cresc intervalele dintre episoadele maniacale, uneori până la completa dispariţie.
  - ❖Efectul se instalează după 2-3 săptămâni de administrare (pentru această perioadă se asociază cu un neuroleptic).
- Indice terapeutic mic.
- Farmacocinetică:
  - ❖Absorbţie bună după administrare p.o.
  - ❖Nu se leagă de proteinele plasmei, nu se metabolizează.
  - ❖Eliminare: renală (redusă de dieta hiposodată, tiazide).
  - ❖Traversează bariera feto-placentară, se concentrează în lapte (determină letargie, cianoză, hepatomegalie, reflex Moro la nou-născut).
- Indicaţii: perioadele maniacale → de electie.

679

Săruri de litiu – efecte adverse

- Hematologice: leucocitoză.
- Neurologice: tremurături fine ale extremităţilor, ameţeli, stări confuzionale, crize coreo-atetozice, convulsii.
- Renale: poliurie şi polidipsie (scăderea capacităţii tubului colector de a reţine apa determină creşterea clearance-ului apei, urmată de deshidratare = diabet insipid nefrogen rezistent la terapia cu vasopresină), nefrite interstiţiale cronice, leziuni la nivelul glomerulilor cu sindrom nefrotic, scăderea filtrării glomerulare cu creşterea azotemiei, edeme prin retenţie de sodiu.
- Cardio-vasculare: deprimă nodulul sinusal (sindrom bradicardie / tahicardie), aplatizarea undei T pe ECG.
- Efecte teratogene (dismorfogeneză cardiacă).
- Diaree.
- Scăderea funcţiei tiroidei.
- Mai rar, erupţii acneiforme (la începutul tratamentului).

680

Săruri de litiu - contraindicaţii

- sarcină, alăptare;
- insuficienţă renală;
- insuficicienţă cardiacă, coronariană, hipotensiune arterială;
- afecţiuni organice cerebrale;
- diete hiposodate / desodate;
- în timpul tratamentului cu tiazide (tiazidele scad eliminarea litiului).

681

3. Antidepresive
Clasificare

- **3.1. Antidepresive triciclice** (de generaţia I) → se împart în 3 subgrupe cu formule generale asemănătoare:
  - Imipramina; Desipramina; Clomipramina; Trimipramină;
  - Amitriptilina; Nortriptilina; Butriptilina;
  - Doxepin; Protriptilin.
- **3.2. Antidepresive heterociclice** (de generaţia a II-a sau a III-a):
  - Cu acţiune neselectivă pe neurotransmiţătorii aminici:
    - cu efecte anticolinergice: Maprotilin, Nomifensine, Amoxapine;
    - fără efecte anticolinergice: Venlafaxine, Bupropion;
  - Antagonişti ai receptorilor 5-HT_{2A}/5-HT_{2C}: Trazodone, Nefazodone, Mirtazapine.
- **3.3. Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (SSRI):** Fluoxetine, Sertraline, Paroxetine, Fluvoxamine, Citalopram, Escitalopram, Mitalopram.

682

Antidepresive
Clasificare (continuare) şi indicaţii

- **3.4. Inhibitori de monoaminooxidază (IMAO):**
  - Neselectivi:
    - hidrazide: Fenelzina; Isocarboxazid;
    - nehidrazide: Tranylcypromine; Dextroamfetamina.
  - Selectivi, de tip IMAO-A: Moclobemide, Brofaromine, Toloxatone.
- **3.5. Inhibitori selectivi ai recaptorii NA:** Reboxetine.

Indicaţii ale antidepresivelor:
- depresii;
- enurezis (pentru antidepresivele triciclice);
- durere cronică.

683

3.1. Antidepresive triciclice (de generaţia I)

- Mecanisme de acţiune:
  - blochează recaptarea adrenalinei şi serotoninei;
  - blochează receptorii muscarinici;
  - realizează *down*-reglarea receptorilor alfa-adrenergici.
- Farmacocinetică:
  - Prezintă lipofilie crescută.
  - Supuse efectului primului pasaj.
  - Legare puternică de proteinele plasmei.
  - Volum de distribuţie foarte mare.
  - Metabolizate pe 2 căi:
    - transformarea nucleului triciclic prin hidroxilare, apoi glucuronoconjugare;
    - alterarea lanţului alifatic prin demetilare;
    - Desipramina şi Nortriptilina se metabolizează la compuşi activi.

684

Antidepresive triciclice (de generaţia I) – efecte adverse şi contraindicaţii

- Efecte adverse:
  - antimuscarinice;
  - sedare / insomnie;
  - inotrop negativ (cu prelungirea pe ECG a intervalului PR şi QRS), tulburări de conducere, aritmii, hipotensiune arterială ortostatică;
  - tremor, convulsii;
  - endocrine: creştere ponderală, tulburări sexuale.
- Contraindicaţii:
  - cardiopatie ischemică, insuficienţă cardiacă;
  - hipertiroidii;
  - + cele de la antimuscarinice.

685

3.2. Antidepresive heterociclice

- Mecanisme de acţiune:
  - Cele cu acţiune neselectivă pe neurotransmiţătorii aminici şi cu efecte anticolinergice (Maprotilin, Nomifensine, Amoxapine):
    - blochează recaptarea NA şi serotoninei;
    - blochează receptorii antimuscarinici;
    - Amoxapin blochează şi receptorii dopaminergici şi recaptarea dopaminei;
    - Maprotilin blochează numai recaptarea NA, nu şi a serotoninei.
  - Cele cu acţiune neselectivă pe neurotransmiţătorii aminici şi fără efecte anticolinergice
    - Venlafaxine blochează recaptarea serotoninei, NA şi slab a dopaminei;
    - Bupropion blochează recaptarea NA şi a serotoninei.
  - Antagonişti ai receptorilor $5\text{-}HT_{2A}/5\text{-}HT_{2C}$ → Trazodone, Nefazodone, Mirtazapine.
- Farmacocinetică: similară cu a antidepresivelor triciclice.

686

Antidepresive heterociclice – efecte adverse

- Cele cu acţiune neselectivă pe neurotransmiţătorii aminici şi cu efecte anticolinergice (Maprotilin, Nomifensine, Amoxapine):
  - Amoxapin: similare cu antidepresivele triciclice + efecte adverse rezultate din blocarea receptorilor dopaminergici.
  - Maprotilin: similare cu antidepresivele triciclice + convulsii dependente de doză.
- Cele cu acţiune neselectivă şi fără efecte anticolinergice:
  - Venlafaxin: greaţă, somnolenţă, transpiraţii, tulburări sexuale, hipertensiune, anxietate.
  - Bupropion: ameţeli, uscăciunea gurii,transpiraţii,tremor,convulsii la doze mari.
- Antagonişti ai receptorilor $5\text{-}HT_{2A}/5\text{-}HT_{2C}$: Trazodone, Nefazodone→ somnolenţă / insomnie, ameţeli, greaţă, stare de agitaţie psihomotorie. Mirtazapine→ somnolenţă, creşterea apetitului, creştere ponderală, ameţeli.

687

3.3. Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (SSRI)
Fluoxetine, Sertraline, Paroxetine, Fluvoxamine, Citalopram, Escitalopram, Mitalopram

- Mecanism de acţiune: inhibarea selectivă a recaptării serotoninei
- Farmacocinetică:
  - Inhibitori enzimatici ai metabolizării hepatice a medicamentelor.
  - Paroxetine şi Sertraline: $t_{1/2}$ scurt.
  - Fluoxetine se transformă în metabolit activ ($t_{1/2}$ = 7-9 zile).
- Efecte adverse: simptome gastro-intestinale, scăderea libidoului, anxietate acută, insomnie, tremor.
- Contraindicaţii: asocierea cu IMAO (deoarece determină sindrom serotoninergic).

688

3.4. Inhibitori de monoaminooxidază (IMAO)

- Mecanism de acţiune: - neselective (Fenelzina, Isocarboxazid, Tranylcypromine, Dextroamfetamina): inhibă MAO-A şi MAO-B;
  - selective, de tip IMAO-A (Moclobemide, Brofaromine, Toloxatone): inhibă numai MAO-A.
- Farmacocinetică
  - Absorbţie: rapidă din tubul digestiv.
  - Metabolizare: hidrazidele sunt metabolizate prin acetilare (există metabolizatori lenţi/intermediari/rapizi).
  - Cresc acumularea tiraminei şi scad efectul primului pasaj asupra acesteia (HTA în cazul ingestiei de alimente care conţin tiramină).
- Efecte farmacodinamice: efectul persistă şi după lipsa detectării plasmatice prin metodele curente (7 zile pentru Tranylcypromine, 2-3 săptămâni pentru Fenelzină).
- Efecte adverse: tulburări ale somnului, creştere ponderală, hipotensiune posturală; Fenelzina: tulburări sexuale.
- Contraindicaţii: HTA, tahiaritmii.

689

Alte grupe de agenţi activi farmacologic indicate în terapia afecţiunilor psihice

- **4. Anxiolitice**
  - Benzodiazepine
  - Barbiturice
  - Anxiolitice fără efecte sedative
- **5. Psihoanaleptice**
  - Metilxantine: Cafeina
  - Amfetamine

690

6. Analeptice respiratorii: Doxapram

- Indicaţii:
  - afecţiuni pulmonare cu insuficienţă respiratorie, însoţită de hipoxemie şi hipercapnie;
  - reanimare după anestezia generală.
- Efecte adverse:
  - tuse, greaţă, vărsături, nelinişte, HTA, tahicardie, aritmii, cefalee, senzaţie de căldură, hipersudoraţie, tremor, hipertonie musculară, convulsii clonice.
- Contraindicaţii:
  - epilepsie;
  - criza de astm bronşic;
  - accidente vasculare recente.

691

7. Psihotone (Nootrope): Meclosulfonat, Piracetam, Piritinol, Meclofenoxat

- Mecanism de acţiune:
  - Cresc metabolismul cerebral, favorizând utilizarea glucozei de către celulele nervoase.
- Indicaţii:
  - sechele după accidente cerebrale vasculare, sindroame post-traumatice;
  - precomă, comă;
  - tulburări de comportament în epilepsie;
  - encefalopatii, vertije;
  - tulburări neuropsihice în cadrul alcoolismului cronic;
  - întârziere în dezvoltarea psihică, tulburări de comportament şi adaptare la copii.

692

Psihotone (Nootrope): Meclosulfonat, Piracetam, Piritinol, Meclofenoxat

- Efecte adverse:
  - Piracetam:
    - la începutul tratamentului: agitaţie, nelinişte;
    - la cei cu tulburări psihice: agresivitate, agitaţie;
    - la epileptici: scade pragul convulsiv.
  - Piritinol:
    - iritabilitate, anxietate, insomnie, cefalee, arsuri epigastrice, greaţă, erupţii cutanate (erupţie cutanată buloasă la cei cu artrită reumatoidă → impune întreruperea tratametnului);
    - rar: agranulocitoză, proteinurie.
- Contraindicaţii: primul trimestru de sarcină.
  - Se recomandă prudenţă la epileptici şi în insuficienţa renală.

693

8. Betablocante folosite în psihiatrie şi neurologie

- Anxietate: Propranolol, Oxprenolol, Sotalol, Metoprolol.
  - ❖Aceste betablocante pot fi folosite ca adjuvante ale tratamentului cu benzodiazepine.
- Abuz de medicamente şi drogodependenţă: Propranolol:
  - ❖sindrom de abstinenţă la alcoolici;
  - ❖adicţie la opiacee;
  - ❖menţinerea sub control a reacţiilor adverse la abuzul de halucinogene.
- Tremor (tremor + anxietate; din tirotoxicoze, din timpul terapiei cu litiu; tremor esenţial benign; tremor din boala Parkinson): Propranolol, Metoprolol, Sotalol, Atenolol.
- Schizofrenie şi manie: Propranolol, Oxprenolol.
  - ❖În schizofrenia neasociată cu porfirie, Propranololul asociat cu Flupentixol sau cu Clorpromazina, prezintă eficienţă mai mare.

694

9. Imunomodulatoare indicate în schizofrenie: Levamisol

- Una dintre ipotezele privind mecanismul patogenic al schizofreniei este reprezentată de *teoria autoimună*. Conform acestei teorii, s-au încercat tratamente cu Levamisol (Decaris®) în schizofrenie (indiferent de forma clinică).
- Au fost obţinute *ameliorări ale stării clinice,* precum şi scăderea nivelurilor limfocitelor Ts, care cresc în schizofrenie. În schimb, după administrarea Levamisolului, se constată şi o creştere a nivelurilor complexelor imune circulante. Acest aspect este *dezavantajos,* dacă se ia în considerare teoria autoimună în schizofrenie.

695

VII. Euforizante şi psihotomimetice

1. Euforizante
2. Psihotomimetice

1. Euforizante
Clasificare

- 1.1. Alcoolul etilic şi băuturile alcoolice;
- 1.2. Opioizii naturali şi de sinteză;
- 1.3. Sedative - hipnotice: barbiturice, nebarbiturice (Glutetimida, Metiprilona, Metaqualona, Cloralhidrat, Paraldehida);
- 1.4. Anxiolitice: benzodiazepine, Meprobamat;
- 1.5. Cafeina;
- 1.6. Tutunul;
- 1.7. Cocaina;
- 1.8. Amfetaminele;
- 1.9. Anestezice inhalatoare gazoase şi lichide volatile;
- 1.10. Solvenţi industriali (hidrocarburi halogenate şi nehalogenate): benzen, toluen, benzină, adeziv, lichid de frână, thinner şi soluţii pentru îndepărtarea vopselelor, acetonă, tricloretilen, cloroform, tetraclorură de carbon, alcool izopropilic etc.

697

2. Psihotomimetice
Clasificare

- 2.1. Grupul dietilamidei acidului lisergic (LSD) şi compuşi înruditi:
  - Dimetiltriptamina;
  - Dietiltriptamina;
  - Dipropiltriptamina;
  - Para-clor-fenilalanina;
- 2.2. Mescalina şi compuşi înruditi;
- 2.3. Psilocibina şi compuşi înruditi;
- 2.4. Halucinogene delirante: anticolinergice naturale şi de sinteză;
- 2.5. Phenciclidine;
- 2.6. Alcaloizi din harmala (Harmalină);
- 2.7. Marijuana, Haşiş, Tetrahidrocanabinol (THC).

698

Inhibitori ai MAO tip B (IMAO-B): Selegiline, Rasagiline, Lazabemide, Moregiline

- Mecanism de acțiune: inhibă monoaminoxidaza de tip B (MAO-B).
- Efecte farmacodinamice: prelungesc eficient durata de acțiune a L-Dopa.
- Farmacocinetică:
  - Traversează bariera hematoencefalică.
  - $T_{1/2}$ este de 40 de ore, dar efectul terapeutic este prelungit fiind legat de turnoverul MAO.
- Avantaj: nu determină accidente hipertensive când se asociază cu alimente care conțin tiramină.
- Contraindicații: asocierea cu antidepresive inhibitoare ale recaptării serotoninei, din cauza riscului de inducere a sindromului serotoninergic. Risc crescut de mortalitate după administrare.

544

Inhibitori ai catecol-o-metil-transferazei (ICOMT): Tolcapone, Nitecapone, Entacapone

- Mecanism de acțiune: inhibă catecol-o-metil-transferaza.
- Efecte farmacodinamice: prin asocierea cu L-DOPA ameliorează fluctuațiile efectului "on-off" ale agoniștilor dopaminergici.
- Farmacocinetică:
  - Cresc biodisponibilitatea L-Dopa.
  - T1/2 al eliminării crește fără creșterea concentrației plasmatice.
  - Circulă puternic legați de albuminele plasmatice.
  - Metabolizare prin glicuronoconjugare la nivel hepatic.
  - Entacapone, Nitecapone: acționează exclusiv în periferie (asupra COMT din tubul digestiv, ficat, plasmă).
  - Tolcapone este singurul care traversează bariera hematoencefalică (inhibă în egală măsură COMT periferic și cerebral).

545

Inhibitori ai catecol-o-metil-transferazei (ICOMT): Tolcapone, Nitecapone, Entacapone

- Indicații: pentru reducerea fluctuațiilor de efect ale antiparkinsonienelor (pentru perioadele "on").
- Efecte adverse:
  - cele determinate de L-Dopa (greață, dureri abdominale, diaree, hipotensiune arterială ortostatică, diskinezii);
  - alte efecte ale ICOMT: diaree, dureri abdominale, colorarea anormală a urinii.

546

LSD (tartratul dietilamidei acidului D-Lisergic)

- Mecanisme de acţiune:
  - antagonist pe receptorii 5-HT_2;
  - agonist al receptorilor 5-HT_{1A} şi 5-HT_{1C};
  - agonist pentru receptorii dopaminergici;
  - stimulează musculatura netedă uterină;
  - afectează turnover-ul serotoninei, prin creşterea concentraţiei cerebrale a metabolitului activ: acidul 5-hidroxiindolacetic.
- Efecte farmacodinamice:
  - midriază;
  - creşterea frecvenţei cardiace, creşterea tensiunii arteriale;
  - tremor, stare de "alertă continuă", afectarea memoriei, dificultate în gândire, scăderea puterii de judecată, halucinaţii delirante.

699

Phenciclidine ("angel dust")

- Mecanisme de acţiune:
  - agonist pe receptorii σ;
  - antagonist pe receptorii NMDA pentru glutamat;
  - blocarea captării de dopamină.
- Efecte farmacodinamice:
  - detaşare de mediul înconjurător;
  - dezorientare, imagine distorsionată a obiectelor şi a propriului corp;
  - scăderea sensibilităţii proprioceptive;
  - transpiraţii;
  - nistagmus;
  - creşterea frecvenţei cardiace şi a tensiunii arteriale;
  - halucinaţii.

700

Canabinoizii
Clasificare

Canabinoizi naturali:

- (-)-Delta9-trans-tetrahidro-canabinol (δ9-THC)
- Delta8-THC
- Canabidiol (CBD)
- Canabinol (CBN)
- Tetrahidrocanabivarin (THCV)
- Cannabichromene (CBC)
- Canabiciclol (CBL)
- Acidul canabinolic
- Canabispirona, Dehidrocanabispirona A

Canabinoizi endogeni:

- Anandamida
- Arahidonil glicerol (2-AG)

701

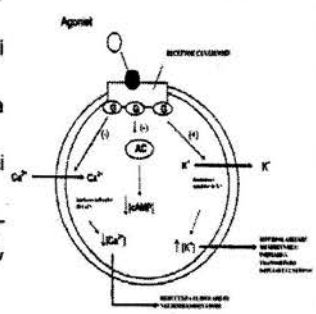
Canabinoizii

- Denumiri sub care se comercializează:
  - SUA: Mary Jane, grass, tea, pot.
  - Mexic: marijuana, marihuana, Donna Juanita, Rosa Maria.
  - America de Sud sau Africa de Sud: maconha, djamba.
  - Egipt: maslac, malach.
  - Orientul apropiat: khi. China: ma. India: ganja, bhang, Vijaya (Victorie).
- Particularităţi farmacocinetice:
  - Delta-9-THC este metabolizat la nivelul citocromului P450 şi eliminat în principal prin fecale.
  - Canabidiolul este inhibitor enzimatic al metabolizării hepatice a medicamentelor.
  - 11-OH-THC este principalul metabolit activ al THC, ce determină efecte psihostimulatoare.
  - Canabinoizii pot fi detectaţi în urină după săptămâni sau chiar luni de la ultima administrare. Se concentrează în salivă, firele de păr.

702

Receptorii canabinoizi
Posibile mecanisme de acţiune ale canabinoizilor

- Acţiune pe receptori specifici, cuplaţi cu adenilat-ciclaza.
- Creşterea permeabilităţii membranei celulare.
- Inhibarea recaptării calciului la nivelul sinaptozomilor.
- Alterarea funcţiei prostaglandinelor.
- Modularea activităţii neurotransmiţătorilor: dopamină, GABA, acetilcolină, etc.



703

Receptorii canabinoizi
Localizarea receptorilor canabinoizi

Receptorii CB_1:

- **sistemul nervos central**:
  - substanţa neagră-pars reticulata;
  - nucleul peduncular;
  - globus pallidus;
  - cerebel;
  - hipocamp;
  - ganglioni bazali;
  - putamen;
  - cortexul cerebral;
  - măduvă;
- **periferic:**
  - glande suprarenale, inimă, splină, ficat;
  - plămân, rinichi;
  - prostată, uter, ovare, testicule;
  - timus, amigdale palatine.

Receptorii CB_2:

- în special periferic, la nivelul celulelor sistemului imun.

Ambele tipuri de receptori → la nivelul pielii şi keratinocitelor.

704

Agonişti şi antagonişti ai receptorilor canabinoizi

Agonişti neselectivi:

- **Canabinoizi naturali:**
  - ❖δ9-THC;
  - ❖δ8-THC;
  - ❖11-OH-δ9-THC.
- **Canabinoizi endogeni:**
  - ❖Anandamida;
  - ❖Arahidonil-glicerol.
- **Analogi ai THC:**
  - ❖Dronabinol (Marinol®);
  - ❖Nabilone (Cesamet®);
  - ❖CP 55,940;
  - ❖Levonantradol;
  - ❖HU-210.
- **Structuri diferite de THC:**
  - ❖WIN-55,212.

Agonişti selectivi:

- **CB_1:**
  - ❖Metanandamida;
  - ❖ACPA (arahidonil-ciclopropilamida);
  - ❖ACEA (arahidonil-2-cloretilamida).
- **CB_2:**
  - ❖JWH015;
  - ❖L759633;
  - ❖L759656;
  - ❖HU308.

Antagonişti:

- CB_1: SR 141716A;
- CB_2: SR 144528.

705

Efecte farmacodinamice ale canabinoizilor

- Efecte neuropsihice:
  - ❖efecte psihoactive (dezinhibiţie afectivă şi ideativă, stări de euforie, de tip hipomaniacal sau maniacal, perturbarea aprecierii psihologice a timpului, starea crescută de sugestibilitate, alterarea memoriei de scurtă durată);
  - ❖sedare, anxioliză;
  - ❖efect neuroprotector (datorită acţiunii antioxidante);
  - ❖efect anticonvulsivant;
  - ❖reduce tremorul şi ameliorează diskineziile induse de tratamentul cu L-Dopa în boala Parkinson;
  - ❖pot declanşa episoade psihotice de tip schizofrenie;
  - ❖reduc simptomatologia sindromului de abstinenţă la opioide.
- Efecte analgezice (superioare Codeinei) şi de modulare a durerii prin acţiune directă sau interacţiune cu sistemul opioidelor.
- Efect antimigrenos.

706

Efecte farmacodinamice ale canabinoizilor (continuare)

- Efecte cardiovasculare (TA creşte în clinostatism şi scade în ortostatism).
- Efecte la nivelul tractului digestiv:
  - ❖stimularea apetitului alimentar (în neoplazii, Parkinson, SIDA);
  - ❖efect antiemetic;
  - ❖reducerea motilităţii intestinale (pot constitui alternativă terapeutică în diaree).
- Efecte antiinflamatoare şi antipiretice.
- Efecte imunosupresoare, efecte antitumorale.
- Alte efecte:
  - ❖hiperemie conjunctivală şi scăderea presiunii intraoculare;
  - ❖relaxare musculară;
  - ❖bronhodilataţie cu scăderea funcţiei vitale;
  - ❖antihelmintic;
  - ❖efect asemănător cu cel al oxitocinei.

707

Canabinoizii

- Posibile implicaţii terapeutice:
  - antiemetic (postchimioterapie);
  - analgezie;
  - stimularea apetitului alimentar (cancer, SIDA);
  - antispastic;
  - scleroza multiplă - reducerea tremorului;
  - anticonvulsivant;
  - antiglaucomatos;
  - imunomodulator.
- HU-210 este analog al THC, de 100-800 ori mai puternic decât THC.

708

Influențarea farmacologică a afecțiunilor sistemului endocrin

1. Influențarea farmacologică a hormonilor hipotalamici și hipofizari

2. Influențarea farmacologică a hormonilor tiroidieni

3. Influențarea farmacologică a homeostaziei fosfocalcice

4. Hormonii pancreatici și antidiabeticele orale

5. Hormonii glandei corticosuprarenale. Analogi și antagoniști ai glucocorticoizilor

6. Hormonii sexuali. Analogi și antagoniști ai hormonilor sexuali

7. Contracepția hormonală

1. Influențarea farmacologică a hormonilor hipotalamici și hipofizari

- **1.1. Hormonii hipotalamici:**
  - 1.1.1. hormonul eliberator al hormonului de creștere (GH-RH);
  - 1.1.2. hormonul de inhibare a eliberării hormonului de creștere (Somatostatin);
  - 1.1.3. hormonul eliberator al tirotropinei (TRH);
  - 1.1.4. hormonul eliberator al corticotropinei (CRH);
  - 1.1.5. hormonii eliberatori ai gonadotropinelor (Gn-RH, LH-RH);
  - 1.1.6. hormon inhibitor al prolactinei (PIH, Dopamina).
- **1.2. Hormonii hipofizei anterioare:**
  - 1.2.1. hormonul de creștere (GH sau STH);
  - 1.2.2. tirotropina (TSH);
  - 1.2.3. adrenocorticotropina (ACTH);
  - 1.2.4. hormonul foliculostimulant (FSH); hormonul luteinizant (LH);
  - 1.2.5. prolactina.
- **1.3. Hormoni hipotalamici "depozitați" în hipofiza posterioară:**
  - 1.3.1. oxitocina;
  - 1.3.2. vasopresina.

1.1. Hormonii hipotalamici

1.1.1. Hormonul eliberator al hormonului de creștere (GH-RH)

- Este reprezentat de 2 factori polipeptidici: GH-RH40 și GH-RH44.
- Indicații:
  - **GH-RH40** → s.c. în terapie la copii cu deficit idiopatic al hormonilor de creștere, la care nu s-au osificat cartilajele de creștere.
    - Avantaje față de STH:
      - păstrarea feed-back-ului la nivelul hipofizei;
      - costul teoretic mai mic al sintezei de GH-RH (moleculă mai mică decât STH).
  - **GH-RH44** → i.v. pentru diagnosticul capacității funcționale a hipofizei de a sintetiza hormonul de creștere.
- Efecte adverse:
  - înroșirea facială;
  - senzație de căldură la nivelul extremității cefalice, retrosternal, gât (20-30% din cazuri).

1.1.2. Hormonul de inhibare a eliberării hormonului de creştere (Somatostatin)

- **Somatostatin**
  - inhibă neselectiv eliberarea de STH, insulină, glucagon, gastrină, peptid vasoactiv intestinal (VIP), TSH.
- **Pro-somatostatin** (precursor al Somatostatinului)
  - Este de 10 ori mai puternic în inhibarea secreţiei de insulină la şobolani, dar de 2 ori mai puternic asupra secreţiei Glucagonului.
  - Indicaţii: în testarea mecanismelor de control hormonal.

712

Octreotid (analog de sinteză al somatostatinului)

- Indicaţii:
  - tumori carcinoide şi alte neoplazii (tumori secretoare de VIP, tumori producătoare de gastrină, tumori producătoare de glucagon, adenoame hipofizare secretante de TSH),
  - acromegalie;
  - prevenirea complicaţiilor după pancreatectomie (scade necesarul de insulină);
  - varice esofagiene la pacienţii (prevenirea hemoragiilor prin rupturi);
  - sindrom DWHA (diaree apoasă + hipokaliemie + aclorhidrie) din diabetul zaharat.
- Efecte adverse:
  - greaţă, vărsături, crampe abdominale, flatulenţă, steatoree,
  - modificarea tranzitorie a testelor de toleranţă la glucoză,
  - litiaza biliară.

713

1.1.3. Hormonul eliberator al tirotropinei (TRH)

- Mecanism de acţiune:
  - TRH stimulează producţia hipofizară a tirotropinei, probabil, prin stimularea adenilat-ciclazei.
- Indicaţii:
  - diagnostic diferenţial al hipotiroidismului după administrarea iv de TRH:
    - în hipotiroidismul primar → creşte TSH;
    - în hipotiroidismul secundar → nu e influenţat / scade TSH;
    - în hipotiroidismul hipotalamic → este întârziat răspunsul în TSH.
  - diagnostic diferenţial al depresiilor unipolare / psihoză maniaco-depresivă.
- Efecte adverse: greaţă, vărsături, crampe abdominale; HTA tranzitorie; polakiurie; gust metalic.

714

1.1.4. Hormonul eliberator al corticotropinei (CRH)

- Mecanism de acţiune:
  - Efectul său de eliberare al corticotropinei este asociat cu generarea de AMPc.
- Indicaţii:
  - Pentru diagnostic diferenţial:
    - Creşte nivelul de ACTH, după administrare de CRH: în sindrom Addison şi în sindrom Nelson.
    - Nu este influenţat nivelul de ACTH, după administrare de CRH: în sindrom Sheehan şi în boală Cushing.
- Efecte adverse: cefalee, hipotensiune arterială, bradipnee, roşeaţa feţei.

715

1.1.5. Hormonul eliberator al gonadotropinelor (Gn-RH, LH-RH)

- Efecte farmacodinamice:
  - Administrare pulsatilă → stimulează eliberarea de LH şi FSH.
  - Administrare continuă → inhibă eliberarea gonadotropinelor.
- Indicaţii:
  - Administrare pulsatilă:
    - amenoree primară şi secundară;
    - stimularea spermatogenezei la bărbaţi cu hipogonadism secundar;
    - diagnostic diferenţial al hipogonadismului primar şi secundar.
  - Administrare continuă:
    - sindrom premenstrual;
    - sindrom de ovar polichistic;
    - pubertate precoce.
- Efecte adverse: greaţă, vărsături, disconfort abdominal, cefalee, rash.
- Analogi de sinteză ai Gn-RH: Leuprolid, Nafarelin, Goserelin, Histrelin.

716

1.2. Hormonii hipofizei anterioare

1.2.1. Hormonul de creştere (GH sau STH)

- Induce formarea în ficat a unor polipeptide numite somatomedine, care determină creşterea scheletică şi creşterea proporţională a restului organismului.
- Indicaţii: deficienţa de STH la copii la care nu s-au osificat cartilajele de creştere.
- Efecte adverse:
  - sindrom Creutzfeldt-Jakob (infectare cu un virus neurotropic, care determină paralizie progresivă, cu deces);
  - anticorpi anti-STH;
  - lipsă de răspuns la terapie.
- Contraindicaţii:
  - pacienţi la care cartilajele de creştere s-au osificat;
  - pacienţi cu un proces expansiv intracranian;
  - hipotiroidismul netratat sau excesul terapiei de substituţie cu glucocorticoizi.

717

1.2.2. Tirotropina (TSH)

- Indicaţii:
  - ❖În scop diagnostic: diagnostic diferenţial între hipotiroidismul primar şi secundar în stările eutiroidiene.
  - ❖În scop terapeutic: în terapia carcinomului tiroidian metastatic.
- Efecte secundare:
  - ❖durere locală la locul injectării;
  - ❖greaţă, vărsături;
  - ❖edeme;
  - ❖creştere de volum a tiroidei, cu sau fără vascularizaţie.
- Precauţie: pacienţi cu boli cardio-vasculare sau insuficienţă adrenocorticală.

718

1.2.3. Adrenocorticotropina (ACTH)

- Aceleaşi indicaţii, efecte adverse şi contraindicaţii ca glucocorticosteroizii (GCS).
- În plus, este indicată în profilaxia atrofiei de corticosuprarenală.
- Avantaj faţă de GCS: inhibă mai puţin cartilajele de creştere (este preferată la copii).
- Dezavantaj faţă de GCS: retenţie mai mare de apă şi sodiu.

719

1.2.4. Hormonul foliculostimulant (FSH) şi hormonul luteinizant (LH)

- Nu sunt indicate în terapie. În locul lor, se folosesc Menotropinele (hMG) şi Gonadotropina corionică (hGC).
- Menotropinele (hMG)
  - ❖Indicaţii:
    - amenoree primară şi secundară;
    - inducerea spermatogenezei (în hipogonadismul secundar);
    - sindromul ovarului polichistic;
    - cicluri anovulatorii.
  - ❖Efecte adverse:
    - creşterea de volum a ovarelor;
    - ascită, edeme, hidratare;
    - sângerări spontane, creşterea incidenţei cancerului uterin;
    - avorturi spontane; naşteri multiple;
    - hipovolemie;
    - tromboembolie arterială.

720

Hormonul foliculostimulant (FSH) şi hormonul luteinizant (LH)

- Gonadotropina corionică (hGC)
  - ❖Indicaţii:
    - În scop diagnostic: diagnostic diferenţial între criptorhidie şi pseudocriptorhidie.
    - În scop terapeutic: asociat cu hMG.
  - ❖Efecte adverse:
    - cefalee, stări depresive;
    - edeme;
    - pubertate precoce;
    - ginecomastie;
    - anticorpi anti-hGC.
- Contraindicaţii:
  - ❖pubertate precoce;
  - ❖neoplazii androgen-dependente.

721

1.2.5. Prolactina

- Nivelurile crescute inhibă ovulaţia, determină amenoree şi galactoree la femeie şi pierderea libidoului şi impotenţă la bărbat.
- Bromocriptina
  - ❖Mecanisme de acţiune:
    - agonist al receptorului dopaminergic central D_2;
    - antagonist pe receptorul D_1, α şi pe receptorul 5-HT_2, fără efecte pe musculatura netedă uterină.
  - ❖Indicaţii:
    - inhibarea secreţiei de prolactină;
    - tratamentul sindromului amenoree-galactoree;
    - tratamentul bolii Parkinson.
  - ❖Efecte adverse:
    - frecvent, apar halucinaţii, hipotensiune arterială;
    - tulburări circulatorii cutanate, favorizate de frig;
    - mai rar, diskinezii.

722

2. Influenţarea farmacologică a hormonilor tiroidieni

- Sunt sintetizaţi:
  - din celulele foliculilor tiroidieni: T4 (L-tiroxina) şi T3 (L-triiodtironina),
  - din celulele interfoliculare: Calcitonina.
- T3 este de 4 ori mai activ decât T4.
- Etapele biosintezei hormonilor tiroidieni:
  - iodocaptare;
  - proces de iodinare (oxidarea iodurii la iod elementar);
  - proces de iodare (organificarea iodurii) → are ca rezultat formarea de monoiodtirozină (MIT) şi diiodtirozină (DIT);
  - cuplarea tirozinelor (catalizată de peroxidaze) → are ca rezultat formarea de T3, T4 şi rT3 (reversT3).
- Farmacocinetică:
  - Transportaţi plasmatic de o tiroglobulină (TBG).
  - Metabolizare hepatică (35 % din T4 se transformă în T3).

723

Mecanism de acţiune al hormonilor tiroidieni

- Receptorii nucleari pentru hormonii tiroidieni fac parte din familia de proteine care include şi proteinele c-erb oncogene.
- Numărul de receptori nucleari influenţează homeostazia organismului.
- Receptorii pentru T3 există în 2 forme: alfa şi beta. Concentraţii diferite de receptori, în diferite ţesuturi, pot produce variaţii ale efectului T3 în diferite ţesuturi.
- Mecanismul de acţiune constă în: transport pasiv al hormonilor tiroidieni în citosol → cuplare cu receptorii citosolici, care se desprind de pe proteine de legare cu degajare de energie → transport activ al complexului hormoni tiroidieni ~ receptori citosolici în nucleu → legarea de situsurile nucleare → sinteza de ARN specific → sinteze proteice şi activări enzimatice.

724

Efecte farmacodinamice ale hormonilor tiroidieni

- Efectele metabolice ale hormonilor tiroidieni sunt mediate prin activarea receptorilor nucleari, care conduc la creşterea formării de ARNm → determină sinteze proteice.
- Efectele calorigene sunt datorate creşterii formării de Na^+/K^+- ATP-ază şi, în consecinţă, creşterea turnoverului ATP şi a consumului de oxigen.
- Stimularea receptorilor nucleari duce la creşterea sintezei de receptori beta-adrenergici → explică creşterea sensibilităţii hipertiroidianului la catecolamine.

725

Agoniştii receptorilor dopaminergici de tip ergopeptine sau derivaţi neergopeptinici

- Avantaje:
  - realizează o stimulare mult mai stabilă a receptorilor dopaminergici comparativ cu L-Dopa;
  - prezintă o bună relaţie între doză şi efect;
  - reduc severitatea perioadelor off.
- Contraindicaţii:
  - Contraindicaţii absolute: psihoze, glaucom, alăptare, melanom şi alte leziuni pigmentare, pseudoparkinsonism provocat de neuroleptice
  - Contraindicaţii relative: sarcina, boli cardiovasculare, ulcer gastro-duodenal, leziuni hepatice şi renale.

547

Agoniştii receptorilor dopaminergici de tip ergopeptine

- **Bromocriptina**
  - Mecanisme de acţiune: agonist al receptorului dopaminergic central D_2, antagonist pe receptorul D_1, α şi pe receptorul 5-HT_2, fără efecte pe musculatura netedă uterină.
  - Efecte adverse:
    - frecvent, apar halucinaţii, hipotensiune;
    - tulburări circulatorii cutanate, favorizate de frig;
    - mai rar, diskinezii.
- **Lisuride, Terguride**
  - Mecanisme de acţiune: agonist al receptorului dopaminergic central D_2, agonist parţial al receptorului D_1, interferă cu $5HT_2$.
  - Terguride este derivat dehidrogenat al Lisuride.
  - Avantaj: induce mai puţin frecvent diskinezii tardive.

548

Agoniştii receptorilor dopaminergici de tip ergopeptine

- **Pergolide**
  - Mecanism de acţiune: agonist al receptorilor dopaminergici D_1 şi D_2.
  - Efecte adverse: determină downreglare şi fluctuaţii ale efectului "on-off".
- **Cabergoline**
  - Mecanisme de acţiune: agonist al receptorului dopaminergic D_2;
  - Farmacocinetică: este puternic liposolubil, are T1/2 foarte lung (65 ore) care asigură o stimulare dopaminergică deosebit de stabilă.

549

Influenţarea farmacologică a funcţiei tiroidiene

- **2.1.** În **hipotiroidism:** Liotironina (T3), Levotiroxina (T4), Liotrix (T4), pulbere uscată de tiroidă.
- **2.2. Profilaxia guşei endemice:** Iodură de potasiu.
- **2.3.** In **hipertiroidism** se indică antitiroidiene de sinteză:
  - 2.3.1. Tioamide: Methimazole, Carbimazole, Propiltiouracil.
  - 2.3.2. Ioduri.
  - 2.3.3. Inhibitori anionici: Perclorat, Pertechnetate, Thiocyanate.
  - 2.3.4. Iod radioactiv (^{131}I).
  - 2.3.5. Substanţe de contrast iodate: Ypodate, Acid iopanoic.
  - 2.3.6. Betablocante (Propranolol) sau neurosimpaticolitice periferice (Guanetidina).
- **2.4.** În **cancer tiroidian**: Iod radioactiv (^{131}I), Doxorubicină, Bleomicină, Fluorouracil, Melfalan.

726

2.1. Tratamentul hipotiroidismului

- **Liotironina (T3), Levotiroxina (T4), Liotrix (T4)**
  - Indicaţii:
    - terapia de substituţie a insuficienţei tiroidiene;
    - profilaxia cretinismului imediat după naştere.
  - Efecte adverse:
    - aritmii (mortale la doze mari);
    - osificarea prematură a cartilajelor de creştere.
  - Contraindicaţii:
    - aritmii, IC grave, HTA;
    - vârstnici.

727

2.2. Profilaxia guşei endemice

- În lipsa iodului, scade sinteza de T3 şi T4, creşte TSH, tiroida se hipertrofiază pentru a capta mai mult iod din sânge, dar nu reuşeşte să asigure necesarul de T3 şi T4 şi guşa este însoţită de insuficienţă tiroidiană.
- **Iodura de potasiu**
  - Doze mici (1 mg de 2-3 ori / săptămână) → profilaxia guşei endemice.
  - Doze mari (150-300 mg/zi, timp de 10-14 zile) → preoperator (în caz de hipertiroidie), deoarece scade volumul şi vascularizaţia tiroidei, consistenţa ei devenind fermă.

728

2.3. Tratamentul hipertiroidismului

- Tratamentul cu antitiroidiene are drept scop:
  - vindecare pe cale medicamentoasă a bolii Basedow;
  - pregătire preoperatorie;
  - tratamentul crizei tirotoxice.
- Contraindicaţii:
  - sarcină, alăptare.
- În timpul tratamentului este obligatoriu controlul periodic al leucogramei.

729

Antitiroidiene de sinteză
2.3.1. Tioamide: Methimazole, Carbimazole, Propiltiouracil

- Mecanisme de acţiune → inhibarea sintezei hormonilor tiroidieni prin:
  - blocarea organificării iodului;
  - blocarea cuplării iodotirozinelor;
  - inhibarea în periferie a transformării T4 în T3.
- Farmacocinetică:
  - Propiltiouracil → efect al primului pasaj;
  - legare redusă de proteinele plasmatice;
  - traversează bariera hemato-encefalică şi fetoplacentară, trec în lapte. Se pot administra în sarcină deoarece trec în cantităţi foarte mici prin bariera feto-placentară.

730

Antitiroidiene de sinteză
Tioamide: Methimazole, Carbimazole, Propiltiouracil

- Indicaţii:
  - tirotoxicoze (medicaţie de elecţie);
  - hipertiroidism datorat bolii Basedow sau nodulilor tiroidieni hiperfuncţionali.
- Efecte adverse:
  - leucopenii (cele mai frecvente), agranulocitoză (cele mai severe);
  - rash maculo-papular cu prurit, febră, vasculite, dureri articulare, reacţii de tip lupus-like;
  - icter colestatic, hepatite;
  - limfadenopatii, hiperprotrombinemie, polisinovite.

731

Antitiroidiene de sinteză

2.3.2. Ioduri

- Mecanisme de acţiune:
  - inhibă sinteza hormonilor tiroidieni (inhibă organificarea iodului);
  - inhibă eliberarea hormonilor tiroidieni (la doze mai mari de 6 mg/zi);
  - reduc volumul şi vascularizaţia tiroidei (la doze de 150-300 mg/zi).
- Efect farmacodinamic: inhibarea activităţii tiroidei, pentru un timp limitat.
- Farmacocinetică: traversează bariera feto-placentară, se concentrează în lapte.
- Indicaţii: în doze mari, pentru pregătire preoperatorie (obligatoriu, în asociere cu alte antitiroidiene de sinteză).
- Efecte adverse: creşterea depozitelor intraglandulare de ioduri; iodism (reversibil la întreruperea tratamentului): rash acneiform, ulceraţii ale mucoaselor, conjunctivite, rinite, gust metalic, discrazii sanguine, reacţii anafilactoide.
- Precauţii în administrare în timpul sarcinii (risc de guşă fetală).

732

Antitiroidiene de sinteză

- **2.3.3. Inhibitori anionici: Percloral, Pertechnetate, Thiocyanate**
  - Mecanism de acţiune: blochează captarea iodurilor.
  - Indicaţii: hipertiroidism medicamentos (de exemplu, cel indus de Amiodaronă).
  - Efecte adverse: anemie aplastică.
- **2.3.4. Iod radioactiv (^{131}I)**
  - Mecanism de acţiune: distrugerea foliculilor tiroidieni ("balonarea celulelor epiteliale", necroze epiteliale, infiltraţii leucocitare, edem).
  - Farmacocinetică: traversează bariera feto-placentară, se concentrează în lapte.
  - Indicaţii: diagnosticul şi tratamentul tirotoxicozelor.
  - Contraindicaţii: sarcină, alăptare, vârsta sub 40 de ani.

733

Antitiroidiene de sinteză

- **2.3.5. Substanţe de contrast iodate:**
  - Mecanism de acţiune: inhibă rapid conversia T4 în T3 în ficat, glanda pituitară, creier.
  - Nu au fost aprobate pentru tratamentul hipertiroidismului.
  - Efecte adverse: scăderea frecvenţei cardiace.
  - Contraindicaţii: sarcină.
  - Prezintă toxicitate similară cu iodurile.
- **2.3.6. Beta-blocante sau neurosimpaticolitice periferice de tipul Guanetidinei:**
  - Indicaţii:
    - neurosimpaticolitice periferice (de tipul Guanetidinei) sau cu efecte centrale şi periferice (de tipul Rezerpinei) → adjuvant în tirotoxicoze;
    - beta-blocante → de elecţie la pacienţi refractari la terapia cu Guanetidină sau Rezerpină.

734

3. Influenţarea farmacologică a homeostaziei fosfocalcice

- **3.1. Vitaminele D.**
- **3.2. Hormonul paratiroidian (PTH).**
- **3.3. Calcitoninele.**
- **3.4. Alţi hormoni cu efect asupra metabolismului calcic:** glucocorticoizii, hormonii tiroidieni iodaţi, somatotropul, androgenii şi estrogenii.
- **3.5. Alţi factori implicaţi în stimularea osteoclastică:**
  - PGE_1 şi PGE_2;
  - factorul activării osteoclastului – OAF;
  - factorul creşterii epidermale – EGF.
- **3.6. Substanţe care influenţează homeostazia calciului şi fosforului:** Bifosfonaţii, Mitramicina, diureticele tiazidice, fluorul.
- **3.7. Suplimentarea cu calciu:** Gluconatul de calciu, Gluconolactatul de calciu, Glucobionatul de calciu, Levulinatul de calciu, Clorura de calciu, Lactatul de calciu, Carbonatul de calciu.

735

3.1. Vitaminele D

- Sunt un grup de compuşi care modulează transportul calciului în celulele gastro-intestinale, osoase, renale.
- Cele două vitamine naturale sunt:
  - **colecalciferol** (D_3): se obţine prin iradiere ultravioletă din 7-dehidrocolesterol din rezervele endogene din derm;
    - la nivelul ficatului este hidroxilat la carbonul 25 pentru a forma 25-OH cholecalciferolul (25-OH-D_3), metabolit cu o activitate metabolică mult mai mare; 25-OH-D_3 este transportat la nivelul rinichiului, unde suferă o nouă hidroxilare la carbonul 1, ducând la formarea 1,25-dihidroxicholecalciferol [1,25-$(OH)_2$-D_3], forma biologic activă a vitaminei D_3; în organism, mai sunt sintetizate 24,25-$(OH)_2$-D_3 şi 25,26-$(OH)_2$-D_3.
  - **ergocalciferol** (D_2): produs prin iradierea ergosterolului, un sterol al plantelor.
- **Analogi ai colecalciferolului:** Dihidrotahysterol; 25-hidroxiisotahysterol; 1-α-OH-D_3 sintetic; Isotahisterol.

736

Vitaminele D

- 1,25-$(OH)_2$-D_3 (calcitriol):
  - Acţiunea intracelulară implică stimularea producerii unor proteine specifice, înrudite cu cele din familia calmodulinelor. Calmodulinele mediază răspunsurile multor enzime şi proteine la schimbările de concentraţie ale calciului plasmatic.
  - La polul apical al celulelor vilozităţilor intestinale, induce sinteza unei proteine calcipexice, a unei ATP-aze şi a unei fosfataze alcaline, ce alcătuiesc un sistem, pentru absorbţia din conţinutul intestinal a Ca^{2+}, a altor molecule alcalino-teroase şi a fosfatului.
  - Creşte absorbţia calciului şi fosforului în intestinul subţire, stimulează rezorbţia calciului din os, creşte resorbţia tubulară de sodiu, fosfat şi calciu. (La cele 3 niveluri tisulare menţionate, există o strânsă interacţiune între 1,25$(OH)_2D_3$ şi hormonul paratiroidian, ambii concurând la menţinerea homeostaziei calcice).

737

3.2. Hormonul paratiroidian (PTH)

- Este un polipeptid de 84 aminoacizi.
- Factori reglatori:
  - Calcemia: hipocalcemia îi stimulează sinteza şi secreţia, hipercalcemia o inhibă.
  - Alţi factori:
    - magneziul: acţionează în acelaşi mod ca şi calciul;
    - calcitonina şi catecolaminele: stimulează secreţia de PTH, prin intermediul unei adenilat-ciclaze situate în membrana celulară;
    - $1,25(OH)_2D_3$.

738

Hormonul paratiroidian

- Acţiunile PTH (osul şi rinichiul sunt principalele organe ţintă):
  - Creşte resorbţia osoasă şi, prin aceasta, fluxul calciului şi fosforului în plasmă (acţionează preferenţial şi direct pe osteoblaste, dar are un efect indirect şi pe osteoclaste).
  - La nivel renal, produce fosfaturie, bicarbonaturie, creşterea resorbţiei calcice şi creşterea activităţii 25(OH)D-1-hidroxilazei. Ariile PTH-sensibile sunt: porţiunea proximală şi partea iniţială a celei distale ale nefronului.
  - Creşte indirect absorbţia intestinală a calciului [efect mediat prin $1,25(OH)_2D_3$].
  - Creşte AMPc în multe alte ţesuturi (inclusiv în ficat, ţesut adipos, fibroblaşti dermici).
  - Produce vasodilataţie.

739

Hormonul paratiroidian

- Efectele PTH sunt mediate prin interacţiunea cu un receptor membranar, complexul adenilat-ciclază. Se cunoaşte că acest complex (receptor – adenilat-ciclază) constă din cel puţin trei proteine distincte:
  - receptorul hormonal îl leagă pe acesta în mod specific la suprafaţa externă a membranei celulare;
  - o unitate catalitică, expusă pe partea citoplasmatică a membranei, converteşte substratul ATP-Mg^{2+} în 3',5'-adenosin-mono-fosfat (AMPc);
  - o guanin-nucleotidă (proteina G), prezentă pe partea cito-plasmatică a membranei.
- Hormonul legat de receptor produce o interacţiune specifică între acesta şi unitatea G. Unitatea G serveşte la cuplarea receptorilor hormonali şi unităţilor catalitice.
- Răspunsul hormonal specific este determinat de porţiunea receptor a complexului adenilat-ciclază.

740

3.3. Calcitoninele

- Sunt un grup de peptide hipocalcemiante secretate de celule ale crestei neurale, care migrează la om în tiroidă, unde se identifică ca celule parafoliculare "C". Calcitonina umană conţine 33 aminoacizi.
- Efecte biologice ale calcitoninei:
  - ❖scade calciul total, pe cel legat de proteine şi cel ionizat, prin inhibiţia resorbţiei osoase induse de PTH şi vitamina D;
  - ❖creşte eliminarea urinară a fosfatului, calciului, sodiului şi magneziului;
  - ❖inhibă conversia 25-OH-D_3 în 1,25-$(OH)_2D_3$;
  - ❖în prezenţa vitaminei D şi într-o doză zisă "critică", inhibă absorbţia intestinală a calciului şi fosfatului;
  - ❖modulează ritmul lizei osoase.

741

Calcitoninele

- Secreţia calcitoninei este stimulată de: creşterea calciului ionizat sub acţiunea glucagonului intestinal şi gastrinei
- Secreţia este inhibată de: hipocalcemie.
- Se pare că 1,25$(OH)_2D_3$ ar reprezenta regulatorul principal al absorbţiei calciului şi fosforului la nivel intestinal, PTH ar controla excreţia calciului la nivel renal, iar calcitonina modulează ritmul lizei osoase.

742

3.4. Alţi hormoni cu efect asupra metabolismului calcic

- **Glucocorticoizii**
  - ❖Inhibă anabolismul proteic şi formarea matricei scheletului.
  - ❖Antagonizează efectul vitaminei D pe absorbţia intestinală de calciu.
- **Hormonii tiroidieni iodaţi**
  - ❖Influenţează matricea osoasă şi transferul calciului din ser în os.
  - ❖Scad absorbţia intestinală şi cresc eliminarea renală a calciului.
- **Hormonul somatotrop**
  - ❖Produce hipercalciurie prin efect direct scheletal.
- **Androgenii şi estrogenii**
  - ❖Determină bilanţ calcic pozitiv, inhibând resorbţia scheletului (ambii pot scădea concentraţia serică a calciului şi fosfatului).

743

3.6. Substanţe care influenţează homeostazia calciului şi fosforului

- **Bifosfonaţii** (sunt derivaţi de acid pirofosforic)
  - ❖Mecanism de acţiune: întârzie formarea şi dizolvarea cristalelor de hidroxiapatită din os.
  - ❖În terapie se folosesc Etidronat, Alendronat, Pamidronat, Risedronat, Tiludronat, Zolendronat, Ibandronat, Clodronat.
  - ❖Indicaţii:
    - hipercalcemii asociate cu tumori maligne;
    - osteoporoză: Alendronat, Risedronat, Ibandronat;
    - boala Paget.
  - ❖Efecte adverse: iritaţie esofagiană (inclusiv ulceraţii) → la Alendronat, Risedronat, Ibandronat.
- **Mitramicina** (este un chimioterapic citotoxic)
  - ❖Mecanism de acţiune: nu este cunoscut.
  - ❖În doze mici (aproximativ 1/10 din doza citotoxică), are efecte favorabile în boala Paget şi în hipercalcemie.

744

Substanţe care influenţează homeostazia calciului şi fosforului (continuare)

- **Diureticele tiazidice**:
  - ❖reduc eliminarea calciului (în hipercalciuria idiopatică, reduc formarea calculilor);
  - ❖reduc eliminarea renală de oxalat şi o cresc pe cea de magneziu şi de zinc, factori ce contribuie la scăderea formării calculilor de oxalat de calciu.
- **Diureticele de ansă**: cresc eliminarea urinară a calciului (în hipercalcemii).
- **Fluorul**: poate creşte depunerea de calciu în os, în osteoporoză, dacă aportul de calciu este suficient.

745

3.7. Suplimentarea cu calciu

- Administrare:
  - ❖pe cale orală (clorură, lactat, gluconat);
  - ❖injectabil (i.v. sau i.m.).
    - Injectarea i.v. a preparatelor de calciu necesită prudenţă → există risc de deprimare a cordului.
    - Gluconatul de calciu nu trebuie injectat i.m. la copii → poate da naştere la abcese.
- Preparate: - Gluconatul de calciu
  - Gluconolactatul de calciu (1g calciu la 9g)
  - Glucobionatul de calciu (1g/15,2g)
  - Glucoheptonatul de calciu (1g/12,2g)
  - Levulinatul de calciu (1g/7,64g)
  - Clorura de calciu (1g/5,47g)
  - Lactatul de calciu (13% calciu: 1g/7,69g)
  - Carbonatul de calciu (40% calciu).

746

Suplimentarea cu calciu

- Indicaţii:
  - Hipocalcemia cronică (se recomandă suplimentarea cu vitamină D, trebuie evitată creşterea excesivă a calciuriei > 4 mg/kgc/zi, din cauza riscului de nefro sau urolitiază).
  - Tratamentul tetaniei hipocalcemice grave.
- Contraindicaţii:
  - tratamentul digitalic,
  - insuficienţa renală, litiaza urinară.

747

Tratamentul hipocalcemiei

- **Hipoparatiroidism** → vitamina D + dietă suplimentară de calciu.
- **Rahitism** → vitamina D + dietă advecvată cu calciu şi fosfaţi.
- **Insuficienţă renală cronică** → analog al $1,25(OH)_2D_3$ (dihidrotahisterolul) + suplimentarea calciului (prin dietă şi dializă) + restricţia fosfaţilor.
- **Osteodistrofie intestinală** → Calcifediol ($25(OH)\text{-}D_3$) este medicamentul de elecţie, însoţit de suplimentarea adecvată a calciului.
- **Hipercalciurie idiopatică** → Hidroclorotiazide. Alternativă: Allopurinol.
- **Acces tetanic** → Gluconat de calciu (sau alt preparat calcic) + Vitamina D + Sulfat de magneziu i.v. sau preparate de magneziu per os (dacă există o hipomagneziemie asociată) + Diazepam.

748

Tratamentul hipocalcemiei (continuare)

- **Pseudohipoparatiroidie** → Acetazolamidă (creşte excreţia de fosfat, creşte calciul ionic seric şi reabsorbţia tubulară renală de calciu). Clorotiazida şi Bicarbonatul cresc reabsorbţia renală de calciu la aceşti bolnavi.
- **Spasmofilie**:
  - în criză: Diazepam şi Calciu i.v.
  - în tratamentul de fond: Vitamina D + Calciu +/- asocierea magneziului, fosfor.
  - este necesară o psihoterapie susţinută şi, eventual, cure discontinue de anxiolitice-sedative.

749

Tratamentul osteoporozei şi a bolii Paget

- **Osteoporoza**
  - ❖Prevenirea pierderii treptate osoase:
    - Profilactic: estroprogestativele, calciul, vitamina D şi exerciţiul fizic.
    - Tratamentul curativ presupune:
      - estrogeni (17-ß-estradiolul), pe cale orală sau i.m.;
      - calciu;
      - vitamina D.
  - ❖Restaurarea masei scheletice pierdute:
    - Calcitonina (100 UI/zi);
    - Fluorura de sodiu (500 mg/zi);
    - agenţii anabolici: Norbetalon.
- **Boala Paget** → Calcitonină, Etidronat, iar în cazurile refractare la aceste terapii, se administrează Mitramicina.

750

Tratamentul hipercalcemiei

- **Hipercalcemia cronică**:
  - ❖dietă săracă în calciu şi bogată în acid oxalic (împiedică absorbţia calciului), ca şi ingestia de lichide; suplimentarea fosfatului poate fi utilă, eventual se administrează o răşină schimbătoare de cationi (de tip celuloză-fosfat de sodiu), care fixează calciul;
  - ❖glucocorticoizii pot scădea calcemia prin inhibarea absorbţiei calciului şi prin micşorarea procesului de osteoliză;
  - ❖în hipercalcemia fără insuficienţă renală, se fac perfuzii i.v. cu soluţie izotonă de NaCl sau Sulfat de sodiu, pentru a creşte eliminarea urinară de calciu;
  - ❖Furosemidul, în doze mari, creşte eliminarea calciului;
  - ❖perfuzia i.v. de fosfat (în glucoză 5%) poate scade repede calcemia; se impune prudenţă, deoarece: se pot produce calcificări tisulare grave, necroza renală corticală, chiar şoc mortal; dacă nivelul calcemiei e foarte crescut, se face hemodializa.

751

Tratamentul hipercalcemiei (continuare)

- **Adenom paratiroidian** (când hipercalcemia este majoră: 14 mg%), de urgenţă:
  - ❖rehidratarea bolnavului cu ser fiziologic;
  - ❖apoi: Furosemid i.v., care va declanşa o diureză forţată cu pierdere de Na^+, K^+, Ca^{2+}, apă;
  - ❖urmează chirurgia adenomului.

752

4. Hormonii pancreatici

- Hormonii pancreatici:
  - Insulina – secretată de celulele beta pancreatice;
  - Glucagon – secretat de celulele alfa pancreatice;
  - Polipeptid amiloid insular (IAPP) – secretat de celulele beta pancreatice;
  - Somatostatin – secretat de celulele delta pancreatice;
  - Hormon polipeptidic – secretat de celulele pancreatice sau hepatice.

753

Insulina

- Eliberarea este *stimulată* de:
  - glucoză plasmatică sau alte zaharuri;
  - glucagon;
  - aminoacizi (leucina, arginina);
  - acizi graşi liberi;
  - hormoni ai tractului gastro-intestinal: gastrină, secretină, colecistokinină, polipeptid gastric inhibitor (GIP) şi enteroglucagon;
  - agonişti beta$_2$-adrenergici,
  - Sulfoniluree;
  - stimularea ariilor ventrolaterale ale SNC.
- Eliberarea este *inhibată* de:
  - Somatostatin;
  - Diazoxid, Minoxidil;
  - Fenitoin şi alte hidantoine;
  - Vinblastine;
  - Colchicină;
  - agonişti ai receptorilor alfa$_2$ adrenergici presinaptici;
  - agonişti ai receptorilor alfa$_{1A}$ adrenergici;
  - stimularea ariilor ventro-mediane ale SNC.

754

Insulina – mecanism de acţiune

- Insulina se leagă la un receptor enzimă de pe suprafaţa celulelor sale ţintă (ficat, muşchi scheletic, ţesut adipos). Acest receptor este un complex glicoproteinic alcătuit din două subunităţi alfa şi două subunităţi beta legate prin punţi disulfidice.
- Cuplarea Insulinei cu subunitatea alfa → activarea unei tirozin-kinaze din structura subunităţii beta a receptorului → autofosforilarea porţiunii beta determină creşterea agregării heterodimerilor alfa şi beta şi stabilizarea stării activate a tirozin-kinazei receptorului → ca rezultat al fosforilărilor repetate se activează o proteinkinază care reprezintă mesagerul II al transmiterii semnalului biologic postreceptor.
- Complexul insulină – receptor este apoi internalizat, apoi are loc desfacerea sa, cu metabolizarea insulinei şi reciclarea receptorilor de pe suprafaţa celulei.

755

Agoniştii receptorilor dopaminergici de tip derivaţi neergopeptinici

- **Piribedil**
  - Mecanism de acţiune: agonist al receptorilor dopaminergici D_2 şi D_3, slab agonist al receptorului D_1.
- **Ropinirole**
  - Mecanism de acţiune: agonist al receptorilor dopaminergici D_2, D_3 şi D_4.
  - Este mai eficient decât Bromocriptina.
- **Apomorfina**
  - Mecanism de acţiune: agonist al receptorilor dopaminergici D_1 şi D_2.
- **Pramipexole, Talipexole**
  - Mecanism de acţiune: agonişti ai receptorilor dopaminergici D_2, D_3 şi D_4.
  - avantaj: se leagă slab de proteinele plasmatice, deci prezintă o probabilitate redusă de interacţiuni medicamentoase.

550

2.2. Anticolinergice centrale

- Mecanism de acţiune: antagonişti competitivi ai receptorilor muscarinici ai neuronilor medulari intercalari.
- Efecte farmacodinamice: ameliorează sialoreea.
- Indicaţii:
  - adjuvant în tratamentul bolii Parkinson;
  - constituie singura terapie eficientă în pseudoparkinsonismul medicamentos.
- Efecte adverse: somnolenţă; stări confuzionale; halucinaţii.
- Contraindicaţii: glaucom, leziuni ateromatoase coronariene severe, insuficienţa cardiacă, tulburări de ritm şi de conducere, ulcer peptic, hiperplazie benignă de prostată.
- L-Dopa, alţi agonişti dopaminergici, anticolinergicele: pot favoriza apariţia psihozei dopaminergice (poate să apară şi spontan) care se manifestă prin halucinaţii vizuale şi tulburări cognitive.

551

Posibilităţi de influenţare farmacologică în alte afecţiuni neurologice

- **3. Posibilităţi de influenţare farmacologică în tremor**
  - Tremor postural (fiziologic): Propranolol
  - Tremor esenţial
    - β-blocante semiselective β_1+ β_2 fără ASI: Propranolol.
    - β-blocante selective β_1 fără ASI: Metoprolol.
    - Alte terapii:
      - anticonvulsivante: derivaţi barbituraţi → Primidone;
      - cantităţi mici de alcool etilic;
      - benzodiazepine → Diazepam, Clordiazepoxid, Alprazolam.
  - Tremor intenţional:
    - β-blocante semiselective β_1+ β2 fără ASI: Propranolol.
    - β-blocante selective β_1 fără ASI: Metoprolol.
- **4. Posibilităţi de influenţare farmacologică în boala Huntington**
  - Neurosimpaticolitice cu acţiune centrală şi periferică: Rezerpina.
  - Antipsihotice butirofenonice: Haloperidol.

552

Insulina – mecanism de acţiune (continuare)

- Concentraţiile crescute de insulină în plasmă determină down-reglarea receptorilor.
- Translocarea şi exprimarea transportorilor pentru glucoză la suprafaţa celulei este mediată de influxul de calciu, în timp ce transportul glucozei este realizat prin activarea adenilat-ciclazei.
- Glucocorticosteroizii scad afinitatea Insulinei pentru receptorii săi, în timp ce hormonul de creştere creşte afinitatea insulinei pentru aceşti receptori.
- Există 5 tipuri de transportori ai glucozei: GLUT-1 → GLUT-5. Defectul în GLUT-4 caracterizează DZ tip 2.

756

Insulina - efecte biologice

- Asupra metabolismului carbohidraţilor:
  - la nivelul celulelor hepatice: scade gliconeogeneza şi glicogenoliza, creşte glicoliza şi glicogenogeneza;
  - la nivelul ţesutului adipos: creşte captarea glucozei, creşte sinteza glicerolului;
  - la nivelul ţesutului muscular: creşte captarea glucozei, glicoliza, glicogenogeneza.
- Asupra metabolismului lipidic:
  - la nivelul celulelor hepatice: creşte lipogeneza;
  - la nivelul ţesutului adipos: creşte sinteza trigliceridelor şi de acizi graşi;
  - la nivel muscular nu acţionează.

757

Insulina - efecte biologice (continuare)

- Asupra metabolismului protidic:
  - la nivelul celulelor hepatice: scade scindarea proteinelor;
  - la nivelul ţesutului adipos nu acţionează;
  - la nivelul ţesutului muscular: creşte captarea aminoacizilor şi sintezele proteice.
- Alte efecte metabolice ale Insulinei sunt:
  - creşte transportul în celule al K^+, Ca^{2+}, nucleosidelor şi ionului anorganic de fosfat;
  - creşte sinteza acizilor nucleici.

758

Posibilităţi de influenţare farmacologică în alte afecţiuni neurologice (continuare)

- **5. Posibilităţi de influenţare farmacologică în atetoze şi distonie**
  - 1,4-benzodiazepine: Diazepam.
  - Eliberatori de Dopamină: Amantadina.
  - Substituenţi ai carenţei de dopamină: L-Dopa.
  - Anticonvulsivante triciclice: Carbamazepina.
  - Agonişti ai receptorilor GABA-B: Baclofen.
  - Antipsihotice butirofenonice: Haloperidol.
  - Derivaţi cu structură fenotiazinică.

553

Posibilităţi de influenţare farmacologică în alte afecţiuni neurologice (continuare)

- **6. Posibilităţi de influenţare farmacologică a ticurilor**
  - Antipsihotice butirofenonice: Haloperidol.
  - Antipsihotice fenotiazinice cu lanţ secundar piperazinic: Flufenazina.
  - 1-4-benzodiazepine: Clonazepam.
  - Agonişti ai receptorilor adrenergici α_2 presinaptici şi imidazolinici I_1: Clonidina.
  - Anticonvulsivante triciclice: Carbamazepina.
- **7. Medicamente care induc diskinezia**
  - Fenotiazine.
  - Neuroleptice.

554

Insulina

- Farmacocinetică:
  - circulă liberă în plasmă;
  - este degradată în mediu acid;
  - $t_{1/2}$ = 3-5 minute;
  - este metabolizată la nivel hepatic (predominant pentru insulina endogenă) şi renal (predominant pentru insulina exogenă).
- Administrare:
  - sc, iv, perfuzii în sistem închis, pompe implantabile, pompe externe, aerosoli.
- Specii de insulină:
  - preparate convenţionale: de bou, de porc, amestec (bou + porc)
  - preparate umane: insulină umană (tehnici de recombinare ADN, biosinteză în *E. coli*), insulină de semisinteză, proinsulină umană (tehnici de recombinare ADN).

759

Clasificarea preparatelor de insulină

- **Insulină cu acţiune ultrarapidă:**
  - Insulină lispro;
  - Insulină aspart;
  - Insulină glulisine;
- **Insulină cu acţiune rapidă**: Insulină Regular;
- **Insulină cu acţiune intermediară**:
  - Insulină lentă;
  - Insulină neutral protamin Hagedorn (Insulină NPH sau Isophane Insulin);
- **Insulină cu acţiune lungă:**
  - Insulină glargine;
  - Insulină determir.
- **Combinaţii de insulină:**
  - 70% Insulină NPH + 30% Insulină Regular;
  - 75% Insulină NPL (Insulină neutral protamin lispro) + 25% Insulină lispro.

760

Particularităţi de farmacocinetică ale preparatelor de insulină

	instalarea efectului în	efect maxim în	durată de acţiune	administrare
Insulină cu acţiune ultrarapidă	5-15 minute	1 oră	3-5 ore	s.c./i.v.
Insulină cu acţiune rapidă	30 minute	2-3 ore	5-8 ore	s.c./i.v.
Insulină cu acţiune intermediară	2-4 ore	6-10 ore	10-16 ore	s.c.
Insulină cu acţiune lungă	1-1,5 ore	se menţine în platou	24 ore	s.c.

761

Hormonii glucocorticoizi: indicaţii (continuare)

- boli hematologice: purpură trombocitopenică idiopatică, anemie hemolitică autoimună, leucemii, mielom multiplu;
- boli pulmonare: pneumonii de aspiraţie, astm bronşic, sindrom de detresă respiratorie la nou-născut;
- infecţii: septicemie cu Gram negativi;
- inflamaţii osteoarticulare: artrite, bursite, tenosinovite;
- criza acută de gută;
- leziuni posttraumatice, edem cerebral;
- afecţiuni dermatologice: dermatite atopice, dermatoze, dermatite seboreice, pemfigus vulgar, psoriazis, mycosis fungoides, eczeme etc;
- şocul cardiogen şi endotoxic;
- hipercalcemie.

786

Hormonii glucocorticoizi: contraindicaţii

- ulcer peptic;
- diabet zaharat;
- dislipidemie;
- osteoporoză;
- hipertensiune arterială cu/fără insuficienţă cardiacă;
- infecţii (leziuni corneene herpetice);
- glaucom;
- psihoză;
- copii la care nu s-au osificat cartilajele de creştere.

787

Hormonii glucocorticoizi: efecte adverse

- modificări caracteristice hipercorticismului: facies în "lună plină", hirsutism, acnee, vergeturi, depunerea ţesutului adipos pe trunchi, dar nu pe membre;
- osteoporoză, pierderea masei musculare;
- amenoree;
- retenţie de sodiu, hipertensiune, agravarea IC;
- dislipidemii;
- arterită necrozantă la reumatici, agravarea leziunilor cartilajului articular, degenerarea franjurilor sinoviali;
- diabet zaharat (diabet steroidian);
- ulcere gastro-intestinale;
- imunosupresie;
- manifestări psihotice;
- atrofia CSR;
- oprirea creşterii la copil.

788

Inhibitori ai sintezei de glucocorticoizi şi antagonişti ai glucocorticoizilor

- **Inhibitori ai sintezei de glucocorticoizi:**
  - Metyrapone
  - Aminoglutetimida
  - Ketoconazol
  - Mitotan
  - Amphenone B
  - Trilostane
- **Antagonişti ai receptorilor pentru glucocorticoizi:**
  - Mifepristone

789

Inhibitori ai sintezei de glucocorticoizi

- **Metyrapone**
  - Mecanism de acţiune: inhibă 11-hidroxilarea la nivelul suprarenalei → inhibă producerea de cortisol şi cortizon.
  - Indicaţii:
    - test diagnostic pentru măsurarea capacităţii hipofizei anterioare de a produce ACTH;
    - sindrom Cushing;
    - tumori hipofizare, sindrom de secreţie ectopică de ACTH, hiperplazii ale CSR;
    - pentru a limita efectele adverse ale GCS, imunosupresia chirurgicală sau datorată iradierilor terapeutice.
  - Efecte adverse:
    - minore: ameţeli tranzitorii, tulburări gastro-intestinale;
    - majore: edeme (retenţie de apă şi sodiu), hirsutism.

790

Inhibitori ai sintezei de glucocorticoizi (continuare)

- **Aminoglutetimida**
  - Mecanism de acţiune: inhibă sinteza tuturor steroizilor.
  - Indicaţii: - carcinom de sân (pentru a reduce producţia de estrogeni şi androgeni);
    - se poate asocia cu Ketoconazol în sindrom Cushing şi în cancer adrenocortical.
- **Ketoconazol**
  - Este inhibitor enzimatic al metabolizării medicamentelor.
  - Indicaţii: - antifungic;
    - inhibitor al sintezei de hormoni steroizi; sindrom Cushing.
- **Mitotan**
  - Indicaţii: carcinom de corticosuprarenală.
  - Efecte adverse: diaree, greaţă, vărsături, depresie, somnolenţă, erupţii cutanate.

791

Inhibitori ai sintezei de glucocorticoizi (continuare)

- **Amphenone B**
  - Mecanism de acţiune: inhibă hidroxilarea în poziţiile 11, 17 şi 21.
  - Efecte adverse:
    - creşterea producţiei de ACTH; hiperplazie adenohipofizară;
    - depresie;
    - tulburări gastro-intestinale;
    - afecţiuni cutanate;
    - tulburări ale funcţiei ficatului şi tiroidei.
- **Trilostane**
  - Mecanism de acţiune: inhibă 3beta-hidroxisteroid dehidrogenaza / delta 5-4 izomeraza la nivelul suprarenalei → inhibă producerea de mineralo- şi glucocorticoizi.
  - Indicaţii: sindrom Cushing, hiperaldosteronism primar.
  - Efecte adverse: tulburări gastro-intestinale, somnolenţă.

792

Antagonişti ai glucocorticoizilor

- **Mifepristone**
  - Este antagonist parţial al receptorilor pentru glucocorticosteroizi şi progesteron.
  - Indicaţii: sindrom Cushing, antiprogestativ.

793

6. Hormonii sexuali
6.1. Androgenii

- Testosteronul:
  - În testicul → este transformat în Dihidrotestosteron şi Androstendion
  - În sânge → circulă liber (2%), 2/3 legat de SHBG, restul legat de o albumină.
- O mică parte din androgeni este transformată în estrogeni, în ţesutul adipos, muscular, hipotalamus, restul este inactivat sub formă de Androsteron, Epiandrosteron, Ethiocholanon, conjugat şi eliminat prin rinichi.
- Mecanism de acţiune
  - Acţionează prin legarea la receptorii citosolici, interacţiunea determinând complexe, care migrează în nucleu → legare de situsuri nucleare şi sinteze proteice cu "ADN direcţionat" prin formarea unui mesager specific ARNs.

794

Androgenii

- Efecte biologice:
  - stimulează producerea spermatozoizilor în tubii seminiferi;
  - la pubertate: stimulează dezvoltarea organelor genitale şi apariţia caracterelor sexuale secundare masculine;
  - au rol anabolic important: la pubertate stimulează, într-un prim timp, creşterea osului, apoi provoacă închiderea cartilajelor de creştere; stimulează dezvoltarea masei musculare şi producerea hematiilor.
- La bărbatul adult, în lipsa androgenilor, glandele sexuale secundare se atrofiază, iar caracterele sexuale secundare diminuă, cu scăderea progresivă a forţei musculare, apariţia osteoporozei.
- La femei, androgenii provoacă masculinizare şi tulburări ale ciclului menstrual.

795

Analogii androgenilor

- În terapie, se folosesc produşi care sunt mai greu inactivaţi la nivel hepatic:
  - i.m. → esteri sau suspensii de microcristale de testosteron: Propionat, Enantat, Cipionat;
  - p.o. → Metiltestosteron; Fluoximesteron; Mesterolon (nu poate fi metabolizat în estrogeni, având avantajul de a nu provoca atrofii testiculare).

796

Analogii androgenilor - indicaţii şi contraindicaţii

- Indicaţii:
  - insuficienţa testiculară;
  - insuficienţa hipofizară la pubertate;
  - tratamentul unor tumori de sân;
  - pentru stimularea creşterii la băieţi, în faza prepubertară;
  - la bărbaţi: în anemie aplastică;
  - pentru stimularea sintezei de proteine, la bolnavii operaţi, imobilizaţi, convalescenţi.
- Contraindicaţii:
  - sarcina;
  - cancerul de prostată;
  - cancerul de glandă mamară la bărbat;
  - sugari şi copii.

797

Analogii androgenilor – efecte adverse

- la copii, dozele mari provoacă nanism;
- la femei, provoacă masculinizare, acnee, tulburări menstruale;
- retenţie de sodiu, uneori edeme;
- ictere colestatice (la analogii cu substituţii alchilice la C17);
- retenţie urinară, prin hiperplazie prostatică la bărbaţii vârstnici;
- epitelioame hepatice, la bărbaţii trataţi cu androsteron pentru anemii aplastice;
- atrofie testiculară, prin inhibarea gonadotropilor.

798

Anabolizanţii

- Prin convenţie, raportul: activitate sexuală / activitate anabolizantă este considerat 1/1. Androgenii la care raportul este deplasat în favoarea activităţii anabolizante se numesc hormoni anabolizanţi.
- Preparate:
  - Etilestrenol (raport cu valori de 1/4 - 1/8);
  - Fenpropionat de nandrolon (raport cu valori de 1/3 - 1/6);
  - Decanoat de nandrolon.
- Indicaţii:
  - anemie;
  - osteoporoză;
  - stimularea sintezei de proteine.
- Efecte adverse şi contraindicaţii: idem Testosteron.

799

Antiandrogenii

- Clasificare:
  - Cyproteron acetat
  - Buserelina
  - Leuprolide-acetat
  - Flutamid
  - Spironolactona
- **Cyproteron acetat**
  - Este cel mai frecvent administrat dintre antiandrogeni.
  - Mecanism de acţiune:
    - antagonist competitiv al receptorilor pentru androgeni;
    - scăderea producţiei de testosteron.
  - Indicaţii: pentru scăderea impulsului sexual la delicvenţii sexuali.

800

Antiandrogenii

- **Buserelina**
  - Este nonapeptid, analog de GnRH, dar cu acţiune mult mai lungă.
  - În doze mari, suprimă receptorii pentru GnRH, suprimă secreţia de gonadotropi → scade nivelul plasmatic al testosteronului.
  - Indicaţii: cancer de prostată (aceleaşi efecte ca şi estrogenii, dar fără efectele lor adverse).
- **Leuprolide-acetat**
  - Este analog al GnRH.
  - Mecanism de acţiune: inhibă receptorii pentru GnRH, suprimă secreţia de gonadotropi.
  - Indicaţii: carcinom de prostată.

801

Antiandrogenii

- **Flutamid**
  - Este un substituent anilidic.
  - Mecanism de acţiune: antagonist competitiv al receptorilor pentru androgeni.
  - Indicaţii: cancer de prostată.
  - Efecte adverse: frecvent → ginecomastie medie; hepatotoxicitate (toxicitate moderată hepatică reversibilă).
- **Spironolactona**
  - Este antagonist competitiv al aldosteronului.
  - Mecanisme de acţiune:
    - competiţie cu dehidrotestosteronul pentru receptorii androgenici din ţesuturile ţintă;
    - scade activitatea 17-hidroxilazei, scăzând şi nivelurile plasmatice ale testosteronului şi androstendionului.
  - Indicaţii: tratamentul hirsutismului la femeie.

802

6.2. Progestativele

- Progesteronul este sintetizat în ovar, testicul, corticosuprarenală şi placentă, fiind secretat ca atare sau administrat ca precursor pentru estrogeni, androgeni şi corticosteroizi.
- Mecanism de acţiune: este similar cu cel al altor steroizi → implică legarea la receptori specifici, care reglează transcripţia unor gene ţintă (sinteze de "ADN-direcţionat", ARNs şi sinteze proteice).
- Efecte biologice:
  - ❖pregătesc mucoasa uterină pentru nidarea oului şi păstrarea sarcinii; în timpul sarcinii, împiedică reţecţia imunitară a fătului probabil prin inhibarea limfocitelor T;
  - ❖influenţează secreţia glandelor endocervicale;
  - ❖În glanda mamară, stimulează dezvoltarea alveolelor;
  - ❖influenţează termoreglarea, metabolismul glucidic, respiraţia, antagonizează aldosteronul.

803

Analogi de progestative
Clasificare

- **Derivaţi care au şi acţiune masculinizantă asupra fătului de sex feminin**; nu pot fi administraţi în timpul sarcinii, sunt puternici inhibitori ai secreţiei de LH şi sunt mai mult folosiţi ca anticoncepţionale orale: - Etiniltestosteron;
  - Derivaţi de 19-nor-testosteron.
- **Derivaţi pentru administrare orală, cu acţiune pur progestativă**: - Acetat de medroxiprogesteron;
  - Etinilestrenol.
- **Derivaţi care se administrează în timpul sarcinii şi care cresc producţia placentară de progesteron şi de estrogeni**:
  - ❖Allylestrenol.
- **Esteri la C17 ai progesteronului,** injectabili, cu acţiune prelungită:
  - ❖Caproat de hidroxiprogesteron.

804

Analogi de progestative

- Indicaţii:
  - ❖suprimarea ovulaţiei şi a menstrei, în dismenoree; endometrioză; hirsutism (când nu pot fi folosiţi estrogenii).
  - ❖insuficienţe absolute sau relative ale progesteronului, cu menstre neregulate şi pierderi mari de sânge;
  - ❖hiperplazii glandulo-chistice;
  - ❖pentru obţinerea de cicluri artificiale, în insuficienţe ovariene sau după menopauză.
- Efecte adverse:
  - ❖sunt rare la administrare corect sincronizată cu menstrele;
  - ❖după doze mari, pot fi agravate: astmul bronşic, migrena, epilepsia;
  - ❖Etiniltestosteronul poate provoca masculinizare şi la femeia adultă.
- Contraindicaţii: hepatită recentă în antecedente.

805

Analogi de progestative

- Preparate disponibile:
  - Caproat de hidroxiprogesteron;
  - Levonorgestrel;
  - Acetat de medroxiprogesteron;
  - Egestrol;
  - Norethindrone;
  - Progesterone;
  - Danazol.
- **Danazol**
  - Efecte adverse: creştere ponderală, scădere a volumului sânilor, acnee, îngroşarea vocii, senzaţie de căldură, cefalee, senzaţie de căldură.
  - Contraindicaţii: sarcină, alăptare, precauţie în bolile hepatice.

806

Alţi hormoni ovarieni

- **Relaxina**
  - Sintetizată de ovar, dar se găseşte şi în placentă, uter, sânge.
  - Efecte biologice:
    - creşte sinteza glicogenului;
    - reţine apa în miometru;
    - scade contractilitatea uterină;
    - prezintă niveluri crescute după creşterea sintezei de LH.
  - Indicaţii:
    - dismenoree;
    - travaliu prematur prelungit.

807

6.3. Estrogenii

- Sunt: - Estradiol → produs de ovar;
  - Estronă → produs în ficat, ţesuturi periferice (adipos, muscular, renal), creier;
  - Estriol → idem Estrona.
- Farmacocinetică:
  - Estrogenii circulă legaţi de SHBG şi o albumină plasmatică.
  - Eliminare sub formă de estronă, estriol, derivaţi 2-hidroxilaţi, care, după conjugare, ajung în urină.
- Mecanisme de acţiune:
  - legarea la receptori intracelulari;
  - interacţiunea complexelor rezultate cu situs-uri nucleare;
  - determinarea sintezelor proteice cu "ADN-direcţionat" şi ARNs specific.

808

Estrogenii – efecte biologice

- La pubertate, determină maturarea organelor sexuale feminine, apariţia caracterelor sexuale secundare, iniţial stimulează creşterea în lungime a oaselor şi apoi o opresc definitiv prin calcificarea cartilajelor de creştere.
- Stimulează proliferarea mucoasei uterine şi induc apariţia receptorilor pentru progesteron la nivelul acesteia.
- Antagonizează resorbţia osului indusă de parathormon, fără să stimuleze formarea osului.
- Menţin structura vasculară normală.
- Reduc motilitatea intestinală şi influenţează absorbţia.
- Stimulează sinteza unor proteine de transport şi o scad pe a altora.
- Cresc coagulabilitatea sanguină.
- Scad colesterolul plasmatic, dar cresc trigliceridele.
- Au slabă acţiune anabolică.

809

Estrogenii

- Indicaţii:
  - terapie de substituţie → în toate formele de insuficienţă ovariană şi în menopauză (tratamentul de lungă durată se asociază cu progestativi pentru a realiza cicluri artificiale, evitându-se hiperplazia endometrului şi creşterea frecvenţei cancerului mucoasei uterine); asocierea cu progestativi este indicată şi pentru inhibarea ovulaţiei, în cazuri de dismenoree rezistentă la alte tratamente şi pentru inhibarea ovarului producător de cantităţi crescute de androgeni;
  - profilaxia osteoporozei la menopauză, a vaginitei atrofice, prevenirea tulburărilor de premenopauză (suprimă valurile de căldură, transpiraţia);
  - cancer de prostată; cancere de sân metastazate (dacă tumora are receptori pentru estrogeni).
- Ca preparat disponibil se foloseşte **Estriol**. Indicaţii: tulburări atrofice (vagin, vulvă, uretră, vezică urinară, piele). Nu influenţează semnificativ endometrul şi metabolismul.

810

Analogi estrogenici

- Preparate:
  - Etinil-estradiol (p.o.);
  - Dietilstilbestrol (p.o.);
  - Valerianat de estradiol (i.m.);
  - Cipionatul de estradiol (i.m.);
  - Preparate estrogenice conjugate (p.o., i.m., i.v., creme vaginale);
  - Estradiol (p.o., transdermic);
  - Quinestrol (p.o.).
- Contraindicaţii:
  - neoplasme estrogen dependente;
  - sângerări genitale de natură necunoscută;
  - insuficienţa hepatică;
  - sarcina incipientă (risc de adenoze sau adenocarcinoame vaginale la pubertate la o parte din copiii de sex feminin născuţi din mame astfel tratate).

811

Analogi estrogenici – efecte adverse

- Anorexie, greaţă, vărsături;
- congestie mamară;
- creşte frecvenţa crizelor de migrenă;
- creşte frecvenţa crizelor de astm;
- creşte frecvenţa crizelor epileptice;
- colestază;
- retenţie de sodiu, edeme, hipertensiune arterială;
- sângerări spontane (în special, în terapia menopauzei);
- creşte frecvenţa accidentelor tromboembolice;
- administrat în monoterapie, creşte frecvenţa epitelioamelor endometrului.

812

Antiestrogeni

- **Tamoxifen**
  - ❖ Inhibitor competitiv de estradiol la nivelul receptorilor.
  - ❖ Agent nesteroidic, administrabil pe cale orală.
  - ❖ Indicaţii: cancere de sân apărute la menopauză.
  - ❖ Efecte adverse: senzaţie de căldură cu roşeaţă, greaţă, vărsături.

813

Antiestrogeni

- **Clomifen**
  - ❖ Mecanism de acţiune: antagonist parţial pe receptori.
  - ❖ Efect farmacodinamic: stimulează ovulaţia.
  - ❖ Farmacocinetică: este rapid absorbit după administrare p.o. Este excretat lent, la 5 zile după administrare. Prezintă circuit enterohepatic.
  - ❖ Indicaţii: tratamentul sterilităţii.
  - ❖ Efecte adverse:
    - senzaţie de căldură, roşeaţă, cefalee, constipaţie, reacţii alergice cutanate; greaţă, vertije, vărsături, creşterea tensiunii nervoase, depresie, oboseală, creştere ponderală, polakiurie, dureri la nivelul sânilor;
    - sarcini multiple (incidenţă de 10%, după administrarea acestui preparat).
  - ❖ Contraindicaţii: sarcină, tumori ovariene, tulburări vizuale.

814

Insulina

- Indicaţii:
  - diabet zaharat de tip 1 (grup de pacienţi insulino-dependenţi, a căror supravieţuire depinde de administrarea de insulină exogenă);
  - diabet zaharat de tip 2, care nu răspunde la antidiabetice orale din cauza influienţei stresului, infecţiilor, intervenţiilor chirurgicale, sarcinii.
- Efecte adverse:
  - hipoglicemii;
  - reacţii imunologice de tip I (urticarie, şoc anafilactic);
  - rezistenţa la insulină (anticorpi antiinsulinici de tip IgG);
  - lipodistrofie la locul injectării;
  - efect Somogyi (hiperglicemii nocturne);
  - fenomen Dawn (hiperglicemie matinală precoce).

762

Glucagon

- Efecte biologice:
  - hiperglicemie, creşte gluconeogeneza şi cetogeneza;
  - efect inotrop şi cronotrop pozitiv;
  - relaxarea musculaturii netede intestinale.
- Indicaţii:
  - în stări hipoglicemice severe;
  - intoxicaţii cu beta-blocante;
  - şoc cardiogen;
  - pentru diagnosticul capacităţii funcţionale a celulelor beta pancreatice şi al capacităţii de relaxare intestinală.
- Efecte adverse:
  - reacţii imunologice de tip imediat;
  - disconfort abdominal, greaţă, vărsături.

763

Polipeptid amiloid insular (IAPP)

- **Pramlintide**
  - Analog IAPP.
  - Indicat: în urgenţe, ca alternativă, în diabetul zaharat rezistent la insulină.

764

Stimulatori ai ovulației

- Indicații:
  - **pentru tratamentul sterilității datorate lipsei ovulației:** Clomifen, Menotropine (hMG);
  - **pentru tratamentul sterilității datorate unor secreții crescute de prolactină:** Bromocriptină.

- **Bromocriptina**:
  - Mecanism de acțiune: agonist al receptorului dopaminergic central D_2, antagonist pe receptorul D_1, α și pe receptorul 5-HT_2, fără efecte pe musculatura netedă uterină.
  - Inhibă secreția de prolactină.
  - Indicații: la femei cu amenoree și niveluri crescute de prolactină.
  - Contraindicații: la paciente care prezintă tumori "secretoare de prolactină".

815

Stimulatori ai ovulației (continuare)

- **Menotropinele** (hMG) împreună cu gonadotrofina corionică umană (hCG) sunt administrate pentru:
  - Stimularea ovulației:
    - la pacientele la care lipsește ovulația, dar care au potențial funcțional ovarian;
    - la pacientele cu hipopituitarism și alte tulburări (deficite) în secreția de gonadotrofine;
    - în amenoree sau cicluri anovulatorii, la pacientele la care tulburările ovulatorii sunt asociate cu galactoree sau hirsutism.
  - Stimularea spermatogenezei la bărbații cu deficiență gonadotropică izolată.
  - Administrarea intermitentă, pulsatilă de Gn-RH este eficientă pentru inducerea ovulației, la paciente cu amenoree hipotalamică.

816

7. Contracepția hormonală

- Indicații:
  - planificarea familiei / anticoncepția;
  - endometrioză; dismenoree; mastoze; chisturi ovariene (funcționale);
  - afecțiuni cu transmitere ereditară;
  - infecții ce se transmit la făt (sifilis);
  - boli la care adăugarea unei sarcini, pune în pericol viața mamei (cardiopatii) sau îi scad perioada de supraviețuire (cancer).
- Contraindicații:
  - sarcină; avort iminent;
  - tumori hormono-dependente;
  - boli trombo-embolice.
- Precauții: insuficiență hepatică; afecțiuni trombo-embolice în antecedente.

817

Contracepția hormonală – mecanisme de acțiune

- Inhibarea ovulației:
  - Asocieri de estrogen cu progestativ, administrat zilnic, între zilele 5-24 ale ciclului mentrual.
  - În trecut → administrare secvențială: estrogeni în prima parte a ciclului menstrual și progesteron în partea a doua.
- Producerea unor modificări ale endometrului, mucusului cervical, ale secreției și motilității trompelor, cu menținerea ovulației → prin administrare continuă de progestativ.
- Doze mari de Dietilstilbestrol, 25 mg x 2/zi, timp de 5 zile, începând cu maximum 72 ore după contactul sexual. Este o terapie de excepție, din cauza efectelor adverse, între care și efectele teratogene.

818

Contracepția hormonală – efecte adverse

- Efecte pe metabolismul lipidic:
  - cresc concentrația colesterolului în bilă → cresc frecvența calculozelor biliare;
  - cresc trigliceridele serice și colesterolul liber și esterificat;
  - cresc nivelurile serice ale fosfolipidelor (cum ar fi, lipoproteinele cu densitate crescută); preparatele cu cantități scăzute de estrogeni și un progestativ pot scădea concentrațiile de trigliceride și lipoproteinele cu densitate înaltă.
- Efecte pe metabolismul glucidic:
  - cresc rata de absorbție a glucidelor la nivelul tractului gastro-intestinal;
  - Progesteronul crește nivelul bazal de insulină și secreția de insulină;
  - preparatele cu progestative mai puternice (de exemplu, Norgestrel) scad progresiv toleranța la carbohidrați (reversibilă la întreruperea administrării).

819

Contracepţia hormonală – efecte adverse (continuare)

- Efecte asupra ovarelor:
  - deprimarea funcţiei ovariene (în administrarea cronică);
  - reducerea de volum a ovarelor.
- Efecte asupra uterului:
  - hipertrofia colului uterin şi formarea de polipi cervicali;
  - scăderea secreţiei de mucus cervical;
  - atrofie glandulară intensă, cu reducerea sîngerărilor genitale până la amenoree (după compuşi care conţin 19-nor-progestative) – uneori amenoreea persistă mulţi ani după oprirea tratamentului.
- Efecte asupra sânilor:
  - galactoree; creşterea de volum a sânilor;
  - în doze mari, combinaţiile de estrogeni şi progesteron suprimă lactaţia, în doze mici, nu au acest efect.

820

Contracepţia hormonală – efecte adverse (continuare)

- Sângerări neregulate după monoterapia cu gestagen.
- Stări depresive sau iritabilitate crescută.
- Creştere în greutate, mai ales după progestative cu acţiuni androgene.
- Efecte asupra pielii: hirsutism, acnee, hiperpigmentarea pielii.
- Efecte cardiovasculare:
  - accidente trombo-embolice cu o frecvenţă proporţională cu cantitatea de estrogen a preparatelor folosite;
  - infarcte de miocard, mai frecvente la fumătoare;
  - scăderea forţei de contracţie a cordului, asociată cu o creştere puternică a presiunii arteriale sistolice şi diastolice şi o creştere puternică a frecvenţei cardiace.
- Efecte hematologice: anemii cu deficit de acid folic.

821

Contracepţia hormonală – efecte adverse (continuare)

- Efecte la nivel hepatic:
  - alterarea sintezei unor alfa2-globuline serice şi a fibrinogenului;
  - scăderea haptoglobinelor serice;
  - alterarea clearance-lui hepatic al sulfobromphtaleinei;
  - scăderea fluxului biliar;
  - creşterea proporţiei acidului colic şi scăderea proporţiei acidului kenodeoxicolic în acizii biliari → creşterea frecvenţei colelitiazelor.
- Ictere colestatice, după preparate ce conţin progestative.

822

Contracepţia hormonală – efecte adverse (continuare)

- Efecte endocrine:
  - ❖ creşterea nivelului plasmatic al alfa2-globulinei care leagă cortizolul, creşterea eliminării urinare a cortizolului liber;
  - ❖ creşterea activităţii reninei plasmatice → creşterea secreţiei aldosteronului;
  - ❖ creşterea nivelului plasmatic al globulinei de legare a tiroxinei;
  - ❖ creşterea nivelului plasmatic al SHBG → scăderea nivelului plasmatic al androgenilor.

Efectele adverse sunt mai rare la femeile sub 35 de ani, nefumătoare.

823

Chimioterapicele

1. Date generale despre chimioterapice
2. Antiseptice şi dezinfectante
3. Chimioterapice antibacteriene
4. Chimioterapice antivirale
5. Chimioterapice antifungice
6. Chimioterapice antiparazitare
7. Chimioterapice antitumorale
8. Agenţi activi farmacologic cu efecte imunomodulatoare

1. Date generale despre chimioterapice

- **Chimioterapicele** → substanţe cu structură chimică bine definită, de origine biologică, de semisinteză sau sinteză chimică, care pot fi indicate în terapia antiinfecţioasă.
- **Clasificare:**
  - Antiseptice şi dezinfectante;
  - Chimioterapice antibacteriene;
  - Chimioterapice antivirale;
  - Chimioterapice antifungice;
  - Chimioterapice antiparazitare:
    - antihelmintice;
    - trichomonicide;
    - antiamoebiene;
    - antimalarice;
  - Chimioterapice antineoplazice.

825

Particularităţi de farmacocinetică ale chimioterapicelor

- Administrare:
  - calea orală → cea mai avantajoasă.
  - calea i.v. → în infecţiile grave (pentru a realiza concentraţii superioare în organism), pentru menţinerea constantă a concentraţiei inhibitorii (CI) în ţesuturile infectate.
- Durata tratamentului:
  - Doză unică → primoinfecţii urinare joase care necesită o singură doză de Ampicilină, primoinfecţia gonococică care necesită o singură doză de Streptomicină.
  - Câteva săptămâni de tratament → endocardita stafilococică (4 săptămâni).
- Legarea de proteinele plasmatice: Tetraciclinele şi Lincomicina sunt puternic legate de proteinele plasmatice → nu se folosesc la bolnavii cu hemodializă.

826

Particularităţi de farmacocinetică ale chimioterapicelor

- Vârsta, bolile hepatice şi bolile renale:
  - ❖ În insuficienţa hepatică:
    - Reducerea dozelor sau contraindicate → Cloramfenicol, Rifampicina.
    - Nu au risc toxic crescut → Clindamicina, Lincomicina, Ampicilina, Nafcilina, Izoniazida.
  - ❖ În insuficienţa renală (scade clearance-ul, creşte $T_{1/2}$ şi creşte concentraţia plasmatică a chimioterapicelor care sunt epurate predominant prin eliminare renală):
    - Reducerea dozei sau contraindicate → Aminoglicozidele, Polimixina, Vancomicina.
    - Contraindicate → tetraciclinele.
- În cursul sarcinii: Penicilinele şi Cefalosporinele realizează concentraţii mari la nivelul fătului, dar nu pun probleme de toxicitate fetală.

827

Particularităţi de farmacocinetică ale chimioterapicelor

- Concentraţiile active în ţesutul infectat: când mecanismele de apărare sunt integre → sunt suficiente niveluri relativ mici; când mecanismele de apărare sunt deficitare → sunt necesare concentraţii mai mari.
- Accesul substanţelor active la nivelul infecţiei:
  - ❖ Infecţii în ţesuturi slab vascularizate → greu de tratat, sunt necesare doze mari.
  - ❖ Pătrunderea prin meninge, în ochi, în prostată, în os:
    - cefalosporinele clasice nu pot realiza concentraţii bactericide în LCR, dar Cloramfenicolul pătrunde bine prin meninge, pătrunderea fiind mai rapidă prin meningele inflamat;
    - osteomielita stafilococică răspunde bine la Clindamicină (care se concentrează bine în os).
  - ❖ Pătrunderea în celule: unele bacterii (bacilul Koch, *Brucella*, *Legionella*) supravieţuiesc în fagocite, de aceea, trebuie administrată Rifampicina sau chinolonele de generaţia a III-a, care sunt active pe germeni intracelulari.

828

Particularităţi de farmacocinetică ale chimioterapicelor – concentrarea în ţesuturi şi lichide / produse biologice

- **Secreţii bronşice**: Ampicilina, Cefalotin, Gentamicina;
- **Bilă:** aminopeniciline, peniciline antistafiolococice, macrolide, tetracicline, sulfonamide, Ciclosporină, Rifampicină, cefalosporine de generaţia a III-a şi a IV-a, aminoglicozide (aproximativ 20%), chinolone de generaţia a III-a (aproximativ 30%), lincosamide, antineoplazice (Vincristine, Doxorubicina);
- **Secreţia salivară:** Minociclina, chinoleine (Clorchinaldol);
- **Secreţia lacrimală**: Minociclina;
- **Secreţia sudoripară**: Rifampicina;
- **Secreţia lactată**: Penicilina G, aminoglicozide, chinolone de generaţia a III-a, tetracicline, sulfonamide;
- **Sânge fetal şi lichid amniotic**: Ampicilina, Azlocilina;
- **Lichidul peritoneal**: Gentamicina, Vancomicina, Cefoxitin;

829

Particularităţi de farmacocinetică ale chimioterapicelor – concentrarea în ţesuturi şi lichide / produse biologice

- **Păr**: chinolone de generaţia a III-a (Temafloxacin, Ofloxacin, Norfloxacin, Ciprofloxacin);
- **Unghii**: antifungice (Ketoconazol, Terbifenamina, Itraconazol, Griseofulvina);
- **Prostată**: chinolone de generaţia a III-a, sulfonamide, Trimetoprim, Spectinomicina;
- **Lichid seminal:** cefalosporine, macrolide, chinolone;
- **Lichid vaginal:** chinolone de generaţia a III-a, sulfonamide, Trimetoprim;
- **Fagocite:** Rifampicina, chinolone de generaţia a III-a;
- **Os, cartilaj:** tetracicline, lincosamide, chinolone de generaţia a III-a;
- **Tiroidă:** chinoleine (Cliochinol, Clorchinaldol);
- **Rinichi:** nitrofurani (în ganglionii hilari, tubii renali, interstiţiu).

830

Criterii de alegere a unui chimioterapic

- **Particularităţi ale farmacocineticii:**
  - absorbţia → condiţionată de calitatea chimioterapicului şi starea tubului digestiv; concentraţia serică → depinde de absorbţie, doză, ritm de administrare, difuziune în ţesuturi, viteza de eliminare ş.a;
  - timpul de înjumătăţire şi ritmul de administrare;
  - difuziunea în ţesuturi (accesul substanţei la locul infecţiei, condiţiile locale ale ţesutului infectat), mai bună în organele inflamate, prin afluxul sanguin crescut; difuzează mai bine chimioterapicele cu greutate moleculară mică, liposolubile şi ionizabile;
  - metabolizarea la nivelul ficatului şi starea funcţională şi de maturare a acestuia;
  - excreţia (renală/hepatică) şi forma de eliminare (activă/inactivă).
- **Particularităţi ale chimioterapicului:**
  - spectrul de acţiune, rezistenţa, teste *in vitro* (antibiograma);
  - acţiunea bactericidă / bacteriostatică a chimioterapicului respectiv.
- **Stări fiziologice deosebite:** nou-născut, adult, sarcină, bătrâni. 831

Situaţii de administrare profilactică de chimioterapice antibacteriene

- Indicaţii absolute:
  - la copii; la persoane în vârstă;
  - înainte de intervenţii chirurgicale pe intestin sau în intervenţii chirurgicale pentru anexite cronice şi protecţie cu chimioterapice antibacteriene în timpul intervenţiei chirurgicale la persoane cu antecedente de infecţie cronică sau depresie a sistemului imunitar;
  - prevenirea suprainfecţiilor cu *Stafilococcus aureus* la persoane cu valvulopatii (prevenirea endocarditei bacteriene);
  - persoane tarate (cu boli cronice sau imunodeprimate);
  - profilaxia reumatismului articular acut.
- Indicaţii relative:
  - profilaxia scarlatinei la contacţi;
  - profilaxia meningitei meningococice;
  - chimiosupresia dirijată, în perioada de incubaţie a unor boli bacteriene (tuse convulsivă, tuberculoză, sifilis).

832

Asocieri de chimioterapice

- Indicaţii:
  - infecţii mixte;
  - infecţii grave de etiologie necunoscută;
  - când există posibilitatea realizării rapide a rezistenţei microbiene la grupele de chimioterapice;
  - în tratamente de durată.
- Avantaje: - lărgirea spectrului antibacterian;
  - creşterea eficienţei;
  - întârzierea apariţiei rezistenţei.
- Nu se asociază:
  - bacteriostatice cu bactericide;
  - aminoglicozide cu polimixine;
  - penicilinele (în doze mari) cu cefalosporinele nefrotoxice (de generaţia I şi a II-a), aminoglicozide (Gentamicina, Kanamicina şi altele).

833

Mecanisme de acţiune ale chimioterapicelor

- **A. Inhibarea sintezei peretelui bacterian**
  - chimioterapice antibacteriene betalactamice: Peniciline; Cefalosporine; Carbapeneme (Imipenem, Meropenem, Ertapenem); Monobactame (Aztreonam);
  - chimioterapice antibacteriene glicopeptidice (Vancomicina, Teicoplanin, Fosfomicina);
  - Cicloserina;
  - chimioterapice antibacteriene polipeptidice (Bacitracina);
  - Ristocetina;
  - Izoniazida (inhibă sinteza acidului micolic); Etambutol (inhibă încorporarea acidului micolic).
- **B. Inhibarea funcţiei membranei celulare:** Amphotericina B; Imidazoli; Nistatin; Polimixine.

834

Mecanisme de acţiune ale chimioterapicelor (continuare)

- **C. Inhibarea sintezei proteinelor bacteriene:** fenicoli; aminoglicozide; aminociclitoli; macrolide; ketolide; streptogramine; tetracicline; oxazolidinone; nitrofurani; lincosamide (lincomicine).
- **D. Inhibarea sintezei acizilor nucleici**
  - Rifampicina;
  - Chinolone:
    - Chinolone de generaţia I: Acid nalidixic;
    - Chinolone de generaţia a-II-a: Acid oxolinic, Acid pipemidinic, Cinoxacin;
    - Chinolone de generaţia a-III-a: Ciprofloxacin, Pefloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Temafloxacin, Sparfloxacin, Clinafloxacin, Levofloxacin, Trovafloxacin, Lomefloxacin, Moxifloxacin, Acrosoxacin, Enoxacina;
  - Chinoleine;
  - Coloranţii acridinici.
- **E. Inhibarea la alt nivel a lanţului metabolic bacterian:** Sulfonamide; Trimetoprim; Pirimetamina; Proguanil.

835

Acţiunea antibacteriană

Bactericide:

- Peniciline;
- Cefalosporine;
- Carbapeneme;
- Monobactame;
- Chimioterapice antibacteriene glicopeptidice (Vancomicina) sau polipeptidice (Bacitracina)
- Polimixine;
- Aminoglicozide;
- Ketolide;
- Chinolone;
- Rifampicina;
- Izoniazida.

Bacteriostatice:

- Tetracicline;
- Fenicoli;
- Macrolide *;
- Lincosamide *;
- Sulfonamide,
- Trimetoprim.

* *Dependent de doză pot fi bactericide pentru unele microorganisme*

836

Rezistenţa bacteriilor la chimioterapice antibacteriene

- Rezistenţa naturală:
  - rezistenţa relativă a bacililor Gram(-) faţă de Penicilina G;
  - rezistenţa bacteriilor faţă de chimioterapice antifungice cu structură polienică etc.
- Rezistenţa dobândită la medicamente:
  - prin mutaţii;
  - prin transfer (plasmidic sau extracromosomial) de factor R (de rezistenţă), factor aflat în plasmide;
  - prin producerea de enzime litice;
  - prin adaptare în cursul chimioterapiei antibacteriene;
  - prin modificarea permeabilităţii membranare a bacteriilor.
- Se poate preveni apariţia rezistenţei prin: administrări corecte, în doze suficiente ale chimioterapicelor antibacteriene, urmărirea terapiei, evitarea autotratamentelor.

837

Reacţii adverse ale chimioterapicelor antibacteriene

- Reacţii toxice la doze terapeutice:
  - aminoglicozidele → ototoxice şi nefrotoxice;
  - polimixinele, cefalosporinele de generaţia I şi a II-a → nefrotoxice;
  - Rifampicina, Cloramfenicol, macrolidele (Eritromicina, Azitromicina, Roxitromicina) → hepatotoxice;
  - Cloramfenicolul → medulotoxic;
  - penicilinele în doze mari, polimixinele → neurotoxice.
- Reacţii imunologice: de tipul I (mediate de IgE) → penicilinele, cefalosporinele, sulfonamidele; de tipul al III-lea (mediate de IgG / IgM) → penicilinele, cefalosporinele, sulfonamidele.
- Reacţii biologice: dismicrobism intestinal (după administrarea pe cale orală a unor chimioterapice cu spectru larg, pe termen lung) → tetracicline, chinolone de generaţia a III-a; suprainfecţii cu germeni rezistenţi.

838

2. Antiseptice şi dezinfectante

- **Dezinfectant** → substanţă având proprietatea de a distruge microorganismele din mediul din afara organismului.
- **Antiseptice** → substanţe având proprietatea de a inhiba creşterea bacteriilor (pot acţiona atât pe suprafaţa, cât şi în interiorul organismului).
- Caracteristici:
  - nu prezintă selectivitate în acţiune; în funcţie de concentraţie, unele pot prezenta proprietăţi fie antiseptice, fie dezinfectante;
  - acţiunea lor este dependentă de timpul de contact dintre substanţă şi agentul microbian, de temperatura mediului şi concentraţia substanţei;
  - trebuie să fie stabile chimic; să fie active şi în prezenţa altor proteine străine; trebuie să nu fie iritante, să nu păteze, să nu degradeze suprafeţele, să nu fie urât mirositoare;
  - să aibă preţ convenabil.

839

Antiseptice şi dezinfectante
Clasificare

- **2.1. Alcooli:**
  - alcooli alifatici: etanol (alcool etilic), Alcool izopropilic (izopropanol);
  - propilen-glicolul şi alţi glicoli.
- **2.2. Aldehide:** Formaldehida, Glutaraldehida.
- **2.3. Acizi:** Acid boric, Acid benzoic, Acid acetic, Acid salicilic, Acid undecilenic.
- **2.4. Derivaţi halogenaţi:** iod (→ Alcool iodat), clor (→ Acid hipocloros, Cloramină).
- **2.5. Agenţi oxidanţi:** Peroxid de hidrogen (perhidrol 30%, apa oxigenată 3%), Perborat de sodiu; Permanganat de potasiu 1/5000.
- **2.6. Metale grele:** mercur (Oxicianură de mercur, Fenilmercurborat, Tiomersal), argint (Protargol, Colargol, Azotat de argint).
- **2.7. Alte metale:** Sulfat de zinc, Sulfat de cupru.

840

Antiseptice şi dezinfectante
Clasificare (continuare)

- **2.8. Derivaţi fenolici:** Fenol, Hexaclorofen, Clorhexidină, Crezoli, Rezorcinol, Lindan, Timol.
- **2.9. Agenţi activi de suprafaţă:** agenţii cationici activi de suprafaţă (clorură de benzalkoniu, clorură de etilpiridinium, bromură de fenododecinium), săpunuri.
- **2.10. Antiseptice şi dezinfectante din grupa coloranţilor:** violet de genţiană, violet de metil, cristal violet, Acridina, Rivanolul, albastrul de metilen.
- **2.11. Derivaţi de chinoleină:** Cliochinol, Clorchinaldol, Mexaform®.
- **2.12. Derivaţi de metenamină:** Mandelat de metenamină, Hipurat de metenamină.
- **2.13. Nitrofurani:** Nitrofurazon, Furazolidon, Nitrofurantoin.

841

Antidiabeticele orale
Clasificare

- **4.1. Sulfoniluree:**
  - ❖Generaţia I: - Tolbutamida
    - Clorpropamida
    - Tolazamida
    - Acetohexamida
  - ❖Generaţia a II-a: - Gliburid
    - Glipizid
    - Gliclazid
    - Glibenclamid
    - Glibormerid
    - Glisopexina
    - Gliquidona
  - ❖Generaţia a III-a: - Glimepirid.

765

Antidiabeticele orale
Clasificare (continuare)

- **4.2. Meglitinide:** Repaglinide.
- **4.3. Derivaţi de fenilalanină:** Nateglinide.
- **4.4. Biguanide:**
  - ❖Feniletilbiguanide: Metformin.
  - ❖Dimetilbiguanide: Fenformin.
  - ❖Butilbiguanide: Buformin.
- **4.5. Inhibitoare de alfa-glucozidază:** Acarboza, Miglitol, Vogliboza.
- **4.6. Tiazolidindione:** Troglitazone, Pioglitazone, Englitazone, Ciglitazone, Rosiglitazone.
- **4.7. Inhibitori de aldozreductază:** Tolrestat.
- 4.8. **Agonişti de peptide similare glucagonului** (glucagon-like peptide-1) (numite şi incretinmimetice): Exenatide.
- 4.9. **Inhibitori de dipeptidil-peptidază-4** (DPP-4) (inactivează GIP polipeptidul insulinotropic glucozo-dependent): Sitagliptine.

766

4.1. Sulfoniluree

- Mecanism de acţiune: blocarea canalelor de K^+ receptor dependente.
- Efecte farmacodinamice:
  - ❖stimularea eliberării de insulină şi somatostatin;
  - ❖creşterea sensibilităţii receptorilor insulinici de pe celulele ţintă pentru insulină.
- Generaţia I are efect hipoglicemiant redus la doză mare, generaţia a II-a şi a III-a au efect hipoglicemiant crescut la doză redusă.
- Indicaţii: diabet zaharat tip 2 (tratament "tradiţional" de elecţie în acest tip de diabet zaharat).
- Contraindicaţii:
  - ❖sarcină;
  - ❖insuficienţă renală;
  - ❖insuficienţă hepatică.

767

2.1. Alcooli

- Mecanism de acţiune: acţiune antimicrobiană în diferite grade, prin precipitarea proteinelor. Nu au efect asupra sporilor.
- **Alcoolii alifatici - alcool etilic, alcool izopropilic**
  - Alcool etilic (etanol):
    - concentraţie de 70% → bactericid în 1-2 minute, la 30°C;
    - concentraţii mai joase sau mai înalte → mai puţin eficient.
  - Utilizări: - pentru suprafeţe cutanate (sunt antisepticele generale cele mai satisfăcătoare);
    - pentru sterilizarea instrumentelor;
    - aerosolii cu alcool 70% → pentru dezinfectarea aparatelor de respiraţie artificială.
- **Propilen-glicolul şi alţi glicoli**
  - Utilizări: sub formă de vapori → pentru dezinfectarea aerului (vaporii de glicoli sunt rar utilizaţi în prezent).

842

2.2. Aldehide

- Mecanism de acţiune: prin combinare cu proteinele şi precipitarea lor, au acţiune de distrugere a microorganismelor şi sporilor.
  - **Formaldehida**: în concentraţie de 1-10% distruge microorganismele şi sporii, în 1-6 ore.
  - **Glutaraldehida**: sub formă de soluţie alcalină 2% în izopropanol 70% (pH=7,5-8,5) → distruge microorganismele în 10 minute şi sporii în 3-10 ore.
- Sunt iritante pentru ţesuturi.
- Utilizări:
  - dezinfectant: Formaldehida - pentru instrumente sau localuri, Glutaraldehida - pentru instrumentele optice şi alte instrumente; Formalină (soluţie de formaldehidă 37% cu alcool metilic obţinut prin polimerizare) → intră în compoziţia diverselor paste utilizate în stomatologie, împreună cu oxid de zinc, tiniol, glicerină şi cocaină.
  - conservarea pieselor anatomice.

843

2.3. Acizi

- **Acizi anorganici** → pentru cauterizarea ţesuturilor.
- **Acid boric**
  - Soluţie 5% sau pudră → aplicat pe diferite leziuni cutanate (efect antimicrobian).
  - Efectele toxice (după administrarea de durată): dureri, hipotensiune arterială, hipertermie, convulsii. Toxicitatea este mare, în special la copii.
- **Acid benzoic**
  - 0,1% → conservant pentru alimente.
  - Esteri ai acidului benzoic ("parabens") → conservanţi ai unor medicamente.

844

Acizi (continuare)

- **Acid acetic**
  - 1% → utilizat în pansamentele plăgilor chirurgicale (agent antimicrobian local).
  - 0,25% → utilizat pentru irigaţii ale urechii şi ale tractului urinar inferior, în cateterele "in situ" şi în drenajele prin sistem închis ale aparatului urinar.
  - Este activ împotriva bacteriilor aerobe Gram (-) (de exemplu, specii de Pseudomonas).
- **Acid salicilic, Acid undecilenic**
  - Utilizaţi ca fungicide cutanate → în dermatofitoze.
  - Acidul salicilic are acţiune cheratolitică fiind inclus în preparate dermatologice, cum ar fi Pasta Lassari(+), preparatul Clavusin(+) → tratamentul clavusului (bătăturilor).

845

2.4. Derivaţi halogenaţi

- **Iod**
  - Este unul dintre cele mai eficiente germicide) se prezintă sub formă de:
    - Soluţie de 1/20000 → omoară bacteriile într-un minut şi sporii în 15 minute.
    - Soluţie de Alcool iodat (iod 2%, iodură de sodiu 2,4%, în 47% alcool) → foarte bun antiseptic al pielii.
      - Dezavantaj → apariţia de dermatite la indivizii hipersensibili.
      - Accidental → intoxicaţii (fenomene de colaps, insuficienţă renală) tratate prin administrare orală sau i.v. de Tiosulfat de sodiu, precum şi prin terapie simptomatică.
  - Polividon-iodat (iod legat de polivinil pirolidon) → antiseptic preoperator, pentru păr, piele, mucoasa vaginală etc. În mediul apos → se eliberează iodul liber.
    - Avantaj → nu determină reacţii de hipersensibilitate.

846

Derivaţi halogenaţi (continuare)

- **Clor**
  - se prezintă sub formă de:
    - acid hipocloros → puternică acţiune bactericidă pentru multe microorganisme (inclusiv bacilul Koch); în prezenţa proteinelor distruse, activitatea este mult redusă;
    - hipoclorit de sodiu 0,5% (soluţia Dakin modificată) → dezinfectarea plăgilor, a sputei, puroiului, urinei, sângelui şi a încăperilor;
    - Cloramină şi de var cloros → dezinfectarea apei.

847

2.5. Agenţi oxidanţi

- Mecanism de acţiune: eliberarea oxigenului atomic, care blochează sistemele enzimatice ale germenilor microbieni.
- Din această grupă se folosesc:
  - peroxid de hidrogen: perhidrol 30%, apa oxigenată 3%;
  - **perborat de sodiu;**
  - **permanganat de potasiu 1/5000.**
- Utilizări: la spălarea rănilor, ca dezinfectante şi dezodorante.
- **Apa oxigenată** are următoarele proprietăţi:
  - dezinfectant şi antiseptic;
  - hemostatic local (indicat în epistaxis şi hemoragii gingivale);
  - decolează pansamentele aderente.
- Agenţii oxidanţi nu au putere de pătrundere în ţesuturi şi acţiunea lor e de scurtă durată.

948

2.6. Metale

- Metale grele → utilizare numai în administrare externă.
- **Mercurul**
  - Mecanism de acţiune: blochează grupările "-SH" atât la bacterii, cât şi la gazde → precipită proteinele şi inhibă enzimele sulfhidrilice.
  - Oxicianură de mercur (concentraţie de 1/10000) → spălături uretrale, vaginale, vezicale, iar în concentraţie ceva mai mare, pentru dezinfecţia mâinilor.
  - Fenilmercurborat → dezinfecţia mucoaselor, păstrarea instrumentelor metalice şi de cauciuc, sterile.
  - Tiomersal → dezinfecţia mucoaselor, a instrumentarului, conservarea serurilor şi vaccinurilor.

949

Metale (continuare)

- **Argintul**
  - Mecanism de acţiune: precipită proteinele şi interferă cu activităţi metabolice esenţiale ale celulelor microbiene.
  - Săruri organice: Protargol şi Colargol → indicate în oftalmologie, ORL.
  - Săruri anorganice: Azotat de argint (concentraţie de 1/100000) → spălături pentru prevenirea oftalmiei gonococice. Intră în compoziţia sulfonamidelor argentice, utilizate în tratamentul arsurilor.
- **Alte metale**: sulfat de zinc, sulfat de cupru → proprietăţi antimicrobiene, dar sunt rar utilizate în medicină.

950

2.7. Derivaţi fenolici

- **Fenol**
  - Mecanism de acţiune: denaturează proteinele.
  - Concentraţii de cel puţin 1-2% → acţiune antimicrobiană, concentraţii de 5% → puternic iritante pentru ţesuturi.
  - Utilizări: dezinfectarea instrumentelor, a localurilor, a excrementelor.
  - Dezavantaje: mirosul este greu de suportat, atacă metalele.
  - Inclus într-o serie de preparate de stomatologie, cum este amestecul Bonain (fenol, mentol şi cocaină în părţi egale).
  - Mai mult utilizaţi sunt produşii fenolici sintetici → au un spectru mai larg de acţiune, mai puţin toxici pentru tegumente şi mucoase.

851

Derivaţi fenolici (continuare)

- **Hexaclorofen** (indicele fenolic crescut la 7,5)
  - Este de 10 ori mai activ decât fenolul.
  - Este insolubil în apă, dar solubil în solvenţi organici şi săpunuri.
  - Utilizări: în chirurgie (inclus în săpunuri lichide), preparate cosmetice (săpunuri, creme de ras, şampoane), pudre după baia nou-născuţilor (concentraţie de 3%).
  - Prudenţă, deoarece absorbţia sa poate produce efecte toxice grave.
- **Crezoli** (indicele fenolic mai mare de 3 ori)
  - Utilizări: în stomatologie, pentru tratamente pulpare şi în obturările canalelor dentare.
  - Au şi proprietăţi anesteziante.
- **Creolina** (amestec de crezoli, hidrocarburi aromate, săpunuri) → dezinfecţia localurilor.

852

Derivaţi fenolici (continuare)

- **Clorhexidină** (antiseptic bisdiguanidic)
  - Mecanism de acţiune: ruperea membranei citoplasmatice a microorganismelor.
  - Utilizări:
    - soluţie 0,02% → în terapia infecţiilor vezicale (uneori mai puţin eficient împotriva tulpinilor de *Pseudomonas* şi *Serratia*, decât faţă de coliformi şi microorganisme Gram(+));
    - soluţie 0,1% → dezinfectarea instrumentarului, cateterelor;
    - soluţie 0,1% - 0,2% → antiseptic al mucoasei bucale.
- **Rezorcinol** (soluţie 1-5%)
  - Utilizări: dermatoze (ca agent antipruriginos, cheratolitic), bun antiseptic bucal.

853

Derivaţi fenolici (continuare)

- **Lindan** (gama-benzen-hexaclorit)
  - Utilizări: în soluţii 1% (loţiuni, şampoane, creme) → tratamentul scabiei, păduchilor.
  - La concentraţii mai mari de 10% → absorbit prin piele → efecte toxice (rush cutanat, tulburări hematologice sau convulsii).
- **Timol** (indicele fenolic crescut la 30) → eficient împotriva algelor.

854

2.8. Agenţi activi de suprafaţă

- **Agenţi cationici activi de suprafaţă**
  - Mecanism de acţiune: modifică tensiunea superficială existentă la suprafaţa membranelor celulare → acţiune bacteriostatică. Nu sunt eficienţi asupra sporilor, fungilor şi a bacilului Koch.
  - Utilizări:
    - ca agenţi de înmuiere şi detergenţi;
    - ca antiseptice ale mucoaselor şi pielii;
    - pentru dezinfecţia instrumentelor, membranelor.
  - Preparate folosite: Clorura de benzalkoniu, Clorura de etilpiridinium, Bromura de fenododecinium etc.
- **Săpunuri (agenţi anionici activi de suprafaţă)**
  - Sunt săruri de sodiu sau potasiu ale acizilor graşi.
  - Utilizări: - ca agenţi de spălare;
    - ca antiseptice ale mucoaselor şi pielii.

855

2.9. Antiseptice şi dezinfectante din grupa coloranţilor

- Sunt substanţe care posedă acţiune bacteriostatică sau bactericidă.
- **Violet de genţiană, Violet de metil şi Cristal violet**
  - Acţionează în diluţii de 1/1000000, asupra streptococului, stafilococului, bacilului difteric etc.
  - Au dezavantajul colorării dinţilor, când sunt utilizaţi în stomatologie.
- **Acridină şi Rivanol** → pentru dezinfecţia plăgilor şi a instrumentarului; au proprietăţi antimicotice.
- **Albastrul de metilen** → este un dezinfectant fenotiazinic, utilizat ca antiseptic şi antifungic de uz extern.

856

2.10. Derivaţii de chinoleină

➢ **Cliochinol:**

- ❖ Este un bun antiseptic intestinal pentru coci, bacilul dizenteric, protozoare (amoebe, *Trichomonas, Giardia*) şi levuri.
- ❖ Indicaţii: disbacterii intestinale, enterocolite, diaree estivală, dizenterie bacilară, dizenterie amoebiană (forme uşoare sau asimptomatice şi pentru eradicarea paraziţilor din intestin).
- ❖ Reacţii adverse: *Rar:* fenomene de intoleranţă (iodism), catar oculo-nazal, febră, erupţii acneiforme, tumefacţia glandelor salivare, excepţional şoc; *Foarte rar:* greaţă, cefalee, ameţeli, erupţii alergice, nevrită periferică, nevrită optică, mielopatie (la doze mari, după tratamente prelungite).
- ❖ Interferă timp îndelungat (6 luni) cu testele funcţionale tiroidiene.
- ❖ Contraindicaţii: intoleranţă la iod sau alergie la chinoleine, hipertiroidism, insuficienţă renală sau hepatică severă, IC severă, sarcină, în primul trimestru.

857

Derivaţii de chinoleină (continuare)

➢ **Mexaform(+)**

- ❖ Conţine: cliochinol, fanchinonă şi oxifenoniu.
- ❖ Efecte: antiseptic intestinal şi antiamoebian, activitate M-parasimpaticolitică prin oxifenoniu.
- ❖ Indicaţii: disbacterii intestinale, dispepsii de fermentaţie sau putrefacţie, enterite bacteriene sau parazitare, diaree amoebiană.
- ❖ Efecte adverse: tulburări gastro-intestinale (greaţă, vomă, diaree), tulburări nervoase (cefalee şi nevrite periferice).
- ❖ Contraindicaţii: intoleranţă la iod sau alergie la chinoleine, hipertiroidism, insuficienţă renală sau hepatică, hiperplazie benignă de prostată, ulcer peptic, stenoză pilorică.

858

Derivaţii de chinoleină (continuare)

➢ **Clorchinaldol**

- ❖ Este bacteriostatic şi bactericid asupra stafilococilor şi streptococilor, are şi acţiuni antifungice.
- ❖ Indicaţii:
  - pentru acţiune locală, înglobat în unguente sau pulberi (conţinând clorchinaldol 3%);
  - ca antiseptic intestinal, în enterocolite, diaree estivală, dizenterie amoebiană, candidoză şi lambliază.
- ❖ Efecte adverse: tulburări gastro-intestinale, alergii, nevrite periferice şi nevrita nervului optic.
- ❖ Contraindicaţii: alergie la chinoleine, insuficienţă renală sau hepatică severă, IC gravă, sarcină în primul trimestru.

859

2.11. Derivaţii de metenamină

- Clasificare:
  - Mandelat de metenamină;
  - Hipurat de metenamină.
- Mecanism de acţiune:
  - la un pH de 5,5, metenamina eliberează formaldehida, cu acţiune antibacteriană. Acidul mandelic sau acidul hipuric administraţi pe cale orală sunt excretaţi nemodificaţi în urină, unde aceste substanşe active sunt bactericide pentru bacteriile gram negative când pH-ul este mai mic de 5,5.
- Indicaţii: antiseptic urinar.
  - Se poate asocia cu agenţi acidifianţi (de exemplu, Acid ascorbic), pentru a produce scăderea pH-ului urinar în jurul valorii de 5,5.

360

Derivaţii de metenamină (continuare)

- Contraindicaţii:
  - infecţii urinare cu *Proteus* (acesta produce alcalinizarea urinii prin eliberarea de amoniu din uree)
- Efecte adverse:
  - Mandelatul de metenamină poate realiza teste fals pozitive pentru metaboliţii urinari ai catecolaminelor (niveluri ridicate ale acestora în urină).
- Interacţiuni:
  - nu se asociază cu sulfonamidele, care formează un compus insolubil cu formaldehida eliberată de metenamină.

361

3. Chimioterapice antibacteriene

- **Chimioterapice** → substanţe cu structură chimică bine definită, de origine biologică, de semisinteză sau sinteză chimică, care pot fi administrate în terapia antiinfecţioasă.
  - Sunt: antibacteriene, antivirale, antifungice, antiparazitare.
- Mecanisme de acţiune:
  - Inhibarea sintezei peretelui bacterian.
  - Inhibarea funcţiei membranei celulare.
  - Inhibarea sintezei proteinelor bacteriene.
  - Inhibarea sintezei acizilor nucleici.
  - Inhibarea la alt nivel a lanţului metabolic bacterian.

862

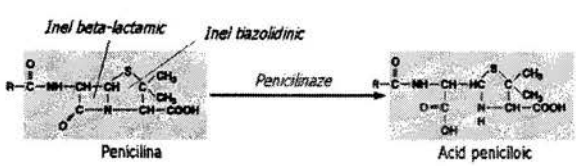
Chimioterapice antibacteriene care inhibă sinteza / funcţia peretelui bacterian
Clasificare

- **3.1.Inhibitoare ale sintezei peretelui bacterian:**
  - 3.1.1.Chimioterapice antibacteriene betalactamice:
    - 3.1.1.1. Peniciline naturale şi de semisinteză
    - 3.1.1.2. Cefalosporine
    - 3.1.1.3. Carbapeneme (Imipenem, Meropenem, Ertapenem)
    - 3.1.1.4. Monobactame (Aztreonam)
  - 3.1.2. Chimioterapice antibacteriene glicopeptidice (Vancomicina, Teicoplanin)
  - 3.1.3. Fosfomicine (Fosfomicina)
  - 3.1.4. Cicloserina
  - 3.1.5. Chimioterapice antibacteriene polipeptidice (Bacitracina)
  - 3.1.6. Ristocetina
- **3.2. Inhibitoare ale funcţiei peretelui bacterian:**
  - Polimixinele.

863

3.1.1. Chimioterapice antibacteriene betalactamice

- Sunt derivaţi de acid 6-aminopenicilanic.
- Structura penicilinelor:
  - inel tiazolidinic;
  - inel betalactamic;
  - grup secundar R (determină activitatea antibacteriană).



864

Chimioterapice antibacteriene betalactamice

- Mecanism de acțiune: inhibarea sintezei peretelui bacterian în 3 etape:
  - legarea covalentă la receptori specifici: penicillin binding proteins (PBP);
  - inhibarea transpeptidazei;
  - activarea autolizinelor.
- Efect bactericid.

865

3.1.1.1. Peniciline
Clasificare

- **Peniciline naturale:** - Benzilpenicilina (Penicilina G)
  - Procainpenicilina
  - Benzatinpenicilina
  - Fenoximetilpenicilina (Penicilina V).
- **Peniciline de semisinteză:**
  - **Cu spectru îngust**:
    - **Peniciline antistafilococice** (rezistente la betalactamaze):
      - izoxazolilpeniciline: Oxacilina, Cloxacilina, Dicloxacilina;
      - Meticilina;
      - Nafcilina.
  - **Cu spectru larg**:
    - **Aminopeniciline**: Ampicilina, Amoxicilina;
    - **Carboxipeniciline**: Carbenicilina, Ticarcilina;
    - **Ureidopeniciline**: Piperacilina, Mezlocilina, Azlocilina;
    - **Amidinopeniciline**: Pivmecilinam, Furazlocilina.

866

Peniciline naturale
Spectru antibacterian

- Spectru antibacterian peniciline naturale:
  - Coci G(+): streptococi (inclusiv streptococul beta-hemolitic de grup A, pneumococi, enterococi);
  - Bacili G(+): *Lysteria monocytyogenes, Corynebacterium;*
  - Coci G(-): *Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae;*
  - Bacili G(-): bacteroides (fără *Bacteroides fragilis*);
  - Spirochete: *Treponema pallidum, Leptospira;*
  - *Actinomyces.*

867

Peniciline de semisinteză
Spectru antibacterian

- Spectru antibacterian aminopeniciline:
  - Coci G(+): streptococi (inclusiv streptococul beta-hemolitic de grup A, pneumococi, enterococi);
  - Bacili G(+): *Lysteria monocytyogenes,* unele specii de Chlamidii, *Corynebacterium;*
  - Coci G(-): *Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae;*
  - Bacili G(-) aerobi: *H. influenzae, E. coli, Salmonella, Shigella, H. pylori.*
- Spectru antibacterian carboxipeniciline:
  - Sunt mai puţin active pe bacteriile G(+).
  - Bacili G(-) aerobi: sunt active şi pe *Pseudomonas, Proteus, Serratia, Enterobacter.*
- Spectru antibacterian ureidopeniciline: Spectru similar cu carboxipenicilinele, dar sunt active şi pe *Klebsiella pneumoniae.*

868

Peniciline - rezistenţa bacteriană

- Formarea unei bariere care împiedică accesul la receptorii PBP - la bacteriile gram (-);
- Alterarea receptorilor PBP;
- Inactivarea sub acţiunea beta-lactamazelor;
- Lipsa peretelui bacterian.

869

Peniciline – farmacocinetică

- Administrare:
  - numai injectabilă → Penicilina G, procainpenicilina, benzatinpenicilina, Meticilină, carboxipeniciline, ureidopeniciline, Furaziocilina;
  - numai p.o. → Penicilina V (este acido-rezistentă), Pivmecilinam.
- Legarea de proteinele plasmatice: foarte puternică →Nafcilină, foarte slabă → Oxacilină.
- $T_{1/2}$: creşte în caz de insuficienţă renală.
- Traversează bariera hemato-encefalică:
  - Penicilinele → foarte greu prin meningele normal, foarte uşor prin meningele inflamat;
  - concentraţiile mari în LCR sunt neurotoxice (clinic: convulsii, tremor, agitaţie, nelinişte).
- Nu pătrund în celula gazdă.

870

Sulfoniluree

- Efecte adverse:
  - hipoglicemie;
  - reacţii imunologice de tip I;
  - teratogenitate;
  - efecte de tip Disulfiram-like;
  - cele de generaţia I:
    - efect diuretic (cu excepţia Clorpropamidei);
    - Clorpropamida: hiponatremie, leucopenie tranzitorie, trombocitopenie, efect antidiuretic, icter, roşeaţă când se asociază cu alcool;
  - cele de generaţia a II-a: hepatotoxicitate, nefrotoxicitate.
- Obs: există ipoteza că, blocantele de canale de Ca^{2+} nu ar putea antagoniza efectele sulfonilureelor. Diazoxid şi Minoxidil contracarează efectele sulfonilureelor.

768

4.2. Meglitinide: Repaglinida

- Mecanisme de acţiune:
  - stimularea secreţiei de insulină printr-un mecanism dependent de nivelul glucozei;
  - blocarea canalelor de K^+-ATP-dependente, producând depolarizarea membranei, deschiderea canalelor de Ca^{2+} voltaj dependente cu creşterea influxului de Ca^{2+} intracelular, urmată de eliberarea de Insulină;
  - legare de receptorii celulelor beta pancreatice pentru sulfoniluree (SUR1), dar la alt situs de legare.
- Efecte farmacodinamice:
  - Secreţia de insulină indusă de Repaglinide apare precoce după administrarea medicamentului şi revine la nivelul bazal înainte de următoarea administrare.

769

Meglitinide: Repaglinida

- Indicaţii:
  - Diabet zaharat de tip 2 (necontrolat prin dietă şi exerciţiu fizic).
  - Diabet zaharat de tip 2 la pacienţi la care s-a constatat eşec după tratament cu alte antidiabetice orale.
- Efecte adverse:
  - hipoglicemie;
  - creştere ponderală;
  - greaţă, diaree / constipaţie;
  - artralgii;
  - cefalee;
  - infecţii ale tractului respirator superior (sinuzite).

770

Peniciline – farmacocinetică (continuare)

- Se concentrează:
  - biliar şi prezintă circuit hepato-entero-hepatic: Oxacilina, Cloxacilina, Dicloxacilina, Nafcilina, Ampicilina, Amoxicilina;
  - în secreţia lactată;
  - în spută.
- Eliminare nemodificată în proporţie de 90%, la penicilinele cu eliminare:
  - în principal renală (peniciline naturale, carboxipeniciline, ureidopeniciline, Meticilina):
    - este necesară ajustarea dozelor în insuficienţa renală;
    - competiţie între Penicilina G şi Probenecid pentru mecanismul tubular de eliminare renală;
  - în principal biliară (izoxazolilpeniciline, Nafcilina, aminopeniciline) → nu este necesară ajustarea dozelor în insuficienţa renală.

871

Peniciline naturale – indicaţii

- Penicilina G:
  - de elecţie pentru:
    - pneumonii pneumococice;
    - infecţii cu streptococ beta hemolitic (faringite, septicemii);
    - meningite cu meningococ sau cu pneumococ;
    - sifilis;
    - leptospiroză;
    - infecţii cu *Bacteroides* (orofaringiene, alţi bacili Gram (-) anaerobi); infecţii cu *Actynomyces;* infecţii cu *Clostridium (tetanus, gangrene);*
  - meningite, septicemii, endocardite → în asociere cu alte chimioterapice antibacteriene;
  - infecţii cu anaerobi, gonoree, otite, sinuzite.
- Peniciline retard: profilaxia reumatismului articular acut, a endocarditelor; sifilis.
- Penicilina V: infecţii minore ale căilor aeriene superioare.

872

Peniciline de semisinteză – indicaţii

- Peniciline antistafilococice:
  - de elecţie pentru infecţii cu stafilococi producători de beta-lactamaze;
  - infecţii cu unele tulpini de streptococ, inclusiv *Streptoccus pneumoniae.*
- Aminopeniciline:
  - infecţii ale tractului respirator (de elecţie pentru pneumonii pneumococice), infecţii biliare, urinare (cu *E. coli, Proteus*), febră tifoidă *(Salmonella);*
  - infecţii severe (septicemii, meningite etc);
  - de elecţie pentru infecţii cu *Lysteria, H. influenzae,* gonococ;
  - schema de tratament pentru eradicarea ulcerului cu *H. pylory.*
- Carboxipeniciline, ureidopeniciline:
  - de elecţie pentru infecţii de spital, inclusiv cu *Pseudomonas.*

873

Peniciline – efecte adverse

- Reacţii imunologice (1-10% din pacienţi):
  - de tip I: febră, prurit, urticarie, angioedem, şoc anafilactic;
  - de tip II: anemie hemolitică;
  - de tip III: sindrom Stevens Johnson.
- Reacţie Herxheimer → Penicilina (la doze mari administrate în sifilis).
- Dismicrobism intestinal, greaţă, vărsături.
- Colită pseudomembranoasă → Ampicilina.
- Neurotoxicitate → Penicilina (intrarahidian sau doze mari). La pacienţii cu insuficienţă renală, dozele mari determină convulsii.
- Hepatotoxicitate → Oxacilina, carboxipeniciline.
- Nefrotoxicitate → Meticilina, carboxipeniciline.
- Medulotoxicitate: - leucopenie, neutropenie, trombocitopenie, anemie hemolitică şi accidente hemoragice (la cei cu insuficienţă renală severă) → carboxipeniciline;
  - granulocitopenii severe → Meticilina.

874

Peniciline – efecte adverse (continuare)

- Alcaloze sistemice hipokaliemice → Carbenicilina.
- Tulburări ale timpului de sângerare → Carbenicilina.
- Atenţie:
  - Penicilina G sodică → contraindicată în insuficienţa cardiacă, aritmii;
  - Penicilina G potasică → contraindicată în insuficienţa renală şi aritmii (risc de tulburări de ritm).

875

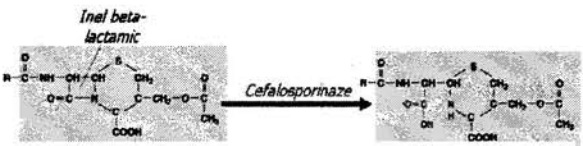
Inhibitori de beta-lactamaze

- Clasificare: - Acid clavulanic: produs de *Streptomyces clavuligerus;*
  - Sulbactam;
  - Tazobactam.
- Mecanism de acţiune: leagă ireversibil beta-lactamazele şi le inactivează.
- Efect bactericid.
- Indicaţii:
  - de elecţie pentru gonoree, infecţii cu bacterii producătoare de beta-lactamaze;
  - infecţii cu alte microorganisme sensibile.
- Asocieri: - Augmentin®: Amoxicillin + Acid clavulanic;
  - Timentin®: Ticarcillin + Acid clavulanic;
  - Zosyn®: Piperacilina + Tazobactam;
  - Unasyn®: Ampicillin + Sulbactam.

876

3.1.1.2. Cefalosporine

- Sunt derivați 7-amino-cefalosporanici.
- Mecanism de acțiune, rezistența antibacteriană: similare cu cele prezentate la peniciline.



877

Cefalosporine
Clasificare

- **Cefalosporine de generația I:**
  - ❖administrare orală: Cefalexin, **Cefradine,** Cefadroxil;
  - ❖administrare parenterală: Cefazolin, **Cefradine,** Cefalotin, Cefapirin.
- **Cefalosporine de generația a-II-a:**
  - ❖administrare orală: Cefaclor, **Cefuroxime,** Loracarbef, Cefpodoxime, Cefixime, Cefotiam;
  - ❖administrare parenterală: Cefamandole, **Cefuroxime,** Cefmetazole, Cefonicid, Ceforanid.
- **Cefalosporine de generația a-III-a:**
  - ❖administrare parenterală: Cefotaxime, Ceftriaxone, Cefoperazone, Cefotetan, Cefoxitime, Moxalactam, Ceftazidime, Ceftizoxim, Ceftibuten, Proxetil.
- **Cefalosporine de generația a-IV-a:**
  - ❖administrare parenterală: Cefepime, Cefpirone.

878

Cefalosporine – spectru antibacterian

- Cu creșterea generației:
  - ❖crește rezistența la betalactamaze, dar scade eficiența pe bacteriile Gram pozitive;
  - ❖crește eficiența pe bacteriile Gram negative:
    - Cefalosporine de generația I: *E. coli, Klebsiella;*
    - Cefalosporine de generația a-II-a: *E. coli, Klebsiella, Proteus, H. influenzae;*
    - Cefalosporine de generația a-III-a: *E. coli, Klebsiella, Proteus, H. influenzae, Serratia;*
    - Cefalosporine de generația a-IV-a: *E. coli, Klebsiella, Proteus, H. influenzae, Serratia, Pseudomonas.*

879

Cefalosporine - farmacocinetică

- Cefalosporine de generaţia I:
  - Nu traversează bariera hemato-encefalică.
  - Nu realizează concentraţii sistemice eficiente.
  - Sunt puternic nefrotoxice.
- Cefalosporine de generaţia a-II-a:
  - Nu traversează bariera hemato-encefalică (excepţie: Cefuroxime).
  - Realizează concentraţii sistemice eficiente.
  - Sunt puternic nefrotoxice.
  - Cefamandole este singurul compus care se concetrează biliar.
- Cefalosporine de generaţia a-III-a şi a-IV-a:
  - Traversează bariera hemato-encefalică.
  - Se concentrează biliar, realizează circuit hepato-entero-hepatic.

880

Cefalosporine – efecte adverse

- Reacţii imunologice (15% din pacienţi):
  - de tip I: urticarie → angioedem → şoc anafilactic;
  - de tip III: → sindrom Stevens Johnson.
- Dismicrobism intestinal (în administrare orală);
- Reacţie de tip Disulfiram (Disulfiram-like) → Moxalactam, Cefamandole, Cefotetan, Cefoperazone;
- Reacţie de tip antivitamina K (risc de sângerări) → Cefamandole, Cefoperazone;
- Hepatotoxicitate → cefalosporine de generaţia a III-a şi a IV-a;
- Nefrotoxicitate → cefalosporine de generaţia I şi a II-a.

881

3.1.1.3. Carbapeneme
Imipenem, Meropenem, Ertapenem

- Sunt rezistente la acţiunea beta-lactamazelor, dar sunt inactivate de metalo-beta-lactamazele sau dehidropeptidazele din tubii renali. Efect bactericid.
- Se foloseşte asocierea Imipenem + Cilastatin (inhibitor de dehidropeptidaze) = Primaxin®.
- Spectru antibacterian - foarte larg (foarte active pe anaerobi):
  - coci G (+): cu excepţia stafilococilor rezistenţi la Meticilină;
  - bacili G (+): Lysteria; bacili G (-): Pseudomonas, Enterobacter etc.
- Indicaţii: infecţii polimicrobiene sau cu bacterii rezistente la beta-lactamaze.
- Efecte adverse:
  - reacţii imunologice de tip I (alergii); reacţii locale (flebite, tromboflebite, eritem); greaţă, vărsături, hipotensiune arterială, transpiraţii, ameţeli; nefrotoxicitate; convulsii (neurotoxicitate) la vârstnici, alcoolici şi în insuficienţa renală cronică.

882

3.1.1.4. Monobactame
Aztreonam

- Prezintă numai inel beta-lactamic. Sunt rezistente la acţiunea beta-lactamazelor. Efect bactericid.
- Spectru antibacterian - foarte îngust: numai bacili G (-) aerobi (inclusiv *Pseudomonas, Serratia, Enterobacter, H. influenzae* etc).
- Indicaţii:
  - ❖infecţii cu bacili G (-) rezistenţi la alte chimioterapice antibacteriene (infecţii respiratorii, urinare, cutanate, osteomielită);
  - ❖alternativă pentru pacienţii alergici la peniciline sau cefalosporine.
- Efecte adverse:
  - ❖reacţii imunologice de tip I şi III;
  - ❖nefrotoxicitate;
  - ❖neurotoxicitate;
  - ❖creşterea transaminazelor serice;
  - ❖suprainfecţii cu stafilococi, enterococi etc.

883

3.1.2. Chimioterapice antibacteriene glicopeptidice
Vancomicina, Teicoplanin

- Spectru antibacterian: bacterii G (+) → stafilococi (în special *S. aureus* şi *S. epidermidis* rezistenţi la Meticilină), streptococi, enterococi, Clostridii. Efect bactericid.
- Farmacocinetică: concentraţii reduse în SNC (numai când meningele este inflamat); excreţie: prin filtrare glomerulară.
- Indicaţii:
  - ❖de elecţie pentru infecţii cu stafilococi rezistenţi la Meticilină;
  - ❖de elecţie pentru pseudocolita membranoasă cu *Clostridium difficille* indusă de chimioterapice antibacteriene;
  - ❖infecţii cu bacterii G (+) rezistente la alte chimioterapice antibacteriene;
  - ❖infecţii stafilococice la persoane alergice la peniciline şi cefalosporine.
- Efecte adverse: sindromul "omului roşu"; nefrotoxicitate, ototoxicitate; flebită la locul injectării.

884

3.1.3. Fosfomicine
Fosfomicina

- Efect bactericid.
- Spectru antibacterian:
  - ❖Fosfomicina: spectru larg → bacterii G (+) şi G (-).
- Indicaţii:
  - ❖infecţii urinare joase necomplicate, infecţii ORL.
- Contraindicaţii:
  - ❖insuficienţă renală;
  - ❖alăptare.

885

3.1.4. Cicloserina

- Chimioterapic antibacterian produs de *Streptomyces orchidaeus.*
- Efect bactericid.
- Spectru antibacterian: *M. tuberculosis* (bacilul Koch), bacterii G (+) şi G (-).
- Farmacocinetică:
  - larg distribuită în ţesuturi;
  - cea mai mare parte din doza administrată este excretată sub formă activă în urină.
- Indicaţii: tratamentul tuberculozei (în caz de rezistenţă la terapia antituberculoasă de primă linie).
- Efecte adverse:
  - neurotoxicitate (dependentă de doză): cefalee, tremor, psihoze acute, convulsii.
  - Obs. doza terapeutică este de 0,5 – 1 g/24 ore, divizată în 2-3 doze parţiale. Dozele de 0,75 g / 24 ore previn efectele la nivelul SNC.

886

3.1.5. Chimioterapice antibacteriene polipeptidice
Bacitracina

- Efect bactericid.
- Spectru antibacterian: bacterii G (+) şi G (-) – inclusiv *Neisseria.*
- Se aplică topic (din cauza toxicităţii crescute, în cazul administrării sistemice).
- Indicaţii:
  - leziuni cutanate sau ale mucoaselor, suprainfectate - sub formă de unguente, în asociere cu polimixine sau Neomicina;
  - irigarea articulaţiilor, a plăgilor sau a cavităţilor pleurale (soluţii saline cu Bacitracină 100-200 unităţi / ml).
- Efecte adverse:
  - nefrotoxicitate: proteinurie, hematurie, retenţie de azot;
  - reacţii imunologice de tip I: alergii.

887

3.2. Polimixinele

- Clasificare:
  - Colistin;
  - Polimixina B.
- Efect bactericid.
- Spectru antibacterian: bacterii G (-) (inclusiv Pseudomonas). Sunt rezistente la Polimixine: bacterii G (+), *Proteus, Neisseria.*
- Mecanism de acţiune: detergenţi cationici asupra membranelor celulare bacteriene → blochează transportul transmembranar.
- Farmacocinetică: nu se absorb intestinal, nu pătrund în celulele hepatice. Administrare topică, sub formă de unguente (asociere de Polimixină B cu Bacitracină sau Neomicină).
- Indicaţii: leziuni cutanate necomplicate, leziuni cutanate superficiale infectate.
- Contraindicaţii: insuficienţă renală, alăptare.

888

3.3. Chimioterapice antibacteriene care inhibă sinteza proteinelor bacteriene

- 3.3.1. Fenicoli;
- 3.3.2. Aminoglicozide;
- 3.3.3. Aminociclitoli;
- 3.3.4. Macrolide;
- 3.3.5. Ketolide;
- 3.3.6. Streptogramine;
- 3.3.7. Tetracicline;
- 3.3.8. Oxazolidinone;
- 3.3.9. Nitrofurani;
- 3.3.10. Lincosamide (Lincomicine);
- 3.3.11. Acid fusidic.

889

3.3.1. Fenicoli
Cloramfenicol, Tiamfenicol

- Mecanism de acţiune: inhibarea sintezei proteice bacteriene prin cuplare la subunitatea 50S a ribozomilor bacterieni.
- Rezistenţa antibacteriană apare prin:
  - blocarea transportului activ al fenicolilor în interiorul celulei bacteriene;
  - mutaţii;
  - transfer de plasmide.
- Spectru antibacterian: bacterii G (+) şi G (-) aerobe şi anaerobe, Ricketsii.
- Efect:
  - bacteriostatic (pentru ricketsii)
  - bactericid (pentru *H. influenzae, N. meningitidis*, bacteroides) → dependent de doză şi de tulpina bacteriană.

890

Fenicoli
Cloramfenicol, Tiamfenicol

- Farmacocinetică:
  - metabolizat hepatic prin glucuronoconjugare şi reducere la aryl-amine;
  - legare 30% de proteinele plasmatice; traversează barierele fiziologice; se concentrează în lapte, ocular, în urină;
  - eliminare parţial prin bilă;
  - inhibitor enzimatic al metabolizării medicamentelor (creşte concentraţiile plasmatice ale Fenitoin, anticoagulante orale cumarinice, antidiabetice orale din grupul sulfoniluree).
- Indicaţii: - infecţii cu *H. influenzae* rezistent la alte chimioterapice antibacteriene;
  - de elecţie pentru febra tifoidă;
  - meningite;
  - topic (conjunctivite, vaginite).

891

Fenicoli
Cloramfenicol, Tiamfenicol

- Efecte adverse:
  - tulburări gastro-intestinale (greaţă, vărsături, diaree);
  - medulotoxicitate:
    - anemie cu reticulocitopenie;
    - anemie aplastică;
  - anemie hemolitică la persoane cu deficit în G_6PD.
  - hepatotoxicitate;
  - reacţie Herxheimer (la iniţierea terapiei cu doze mari, în salmoneloze);
  - sindrom cenuşiu al nou-născutului:
    - clinic: copil flasc, vărsături, hipotermie, tegumente cianotice, colaps, şoc → deces;
  - imunosupresie.
- Contraindicaţii: deficit în G6PD, insuficienţă hepatică sau renală severe.

892

3.3.2. Aminoglicozide

- Clasificare:
  - Streptomicina;
  - Gentamicina;
  - Tobramicina;
  - Amikacina;
  - Kanamicina;
  - Neomicina;
  - Netilmicina;
  - Paromomicina;
  - Isepamicina;
  - Framicetina.
- Mecanism de acţiune: inhibarea sintezei proteice bacteriene prin cuplare la subunitatea 30S a ribozomilor bacterieni:
  - pătrund în celula bacteriană prin mecanisme pasive sau active;
  - inhibă sinteza proteinelor bacteriene prin:
    - inhibarea complexului de iniţiere a sintezei proteice bacteriene;
    - determinarea "citirii eronate" a codului genetic bacterian;
    - distrugerea polizomilor şi formare de monozomi nefuncţionali.

893

Aminoglicozide

- Structură:
  - nucleu hexozic;
  - glucozamine legate prin legături glicozidice.
- Spectru antibacterian:
  - coci G (+): streptococi, stafilococi (inclusiv *S. aureus*);
  - bacili G (-) aerobi: *Enterobacter, Pseudomonas, E. coli, Klebsiella, Proteus, Serratia, Francisella tularensis, Vibrio cholerae, Yersinia pestis;*
  - *Mycobacterium tuberculosis* (Streptomicină, Amikacină).
- Efect bactericid.
- Acţiunea este inhibată de polimixine, detergenţi polianionici.

894

Aminoglicozide – farmacocinetică

- Administrare:
  - i.m., i.v. → pentru infecţii sistemice, intrarahidian → pentru meningite;
  - p.o. (Neomicina, Streptomicina) → infecţii intestinale, reducerea florei intestinale înainte de intervenţia chirurgicală sau în coma hepatică (se absorb din intestin doar în prezenţa ulceraţiilor);
  - topic (cutanat, pe mucoase, pe tegument) → Neomicina, Gentamicina, Kanamicina, Tobramicina;
  - aerosoli (se concentrează bine în plămâni).
- Difuziune pleurală sau sinovială. Se concentrează în lapte, renal şi biliar.
- Sunt molecule foarte polare, de aceea nu traversează barierele fiziologice (intestinală, hemato-encefalică). Excepţie: bariera feto-placentară. Sunt îndepărtate prin hemodializă. Nu intră în celulele organismului. Eliminare: renală.

895

Aminoglicozide – indicaţii şi contraindicaţii

- Indicaţii:
  - de elecţie pentru terapia "oarbă" a infecţiilor severe cu germeni neidentificaţi;
  - tuberculoză (Streptomicină, Amikacină) - Tobramicina este singurul ineficient pe micobacterii;
  - Gentamicina → în osteomielită: administrată direct în cavitatea osoasă infectată, sub formă de "perle" din material poros, impregnate cu chimioterapicul;
  - p.o.→ Neomicina, în pregătirea preoperatorie a intestinului, encefalopatia portală;
  - local: unguente, creme.
- Contraindicaţii: sarcină; miastenia gravis; în perioada perioperatorie, pentru a nu interfera cu curarizantele.

896

Aminoglicozide – efecte adverse

- Efecte adverse:
  - nefrotoxicitate;
  - ototoxicitate;
  - efecte de tip curara;
  - reacţii imunologice de tip I şi al III-lea;
  - durere la locul injectării.

897

3.3.3. Aminociclitoli
Spectinomicina

- Structură de aminociclitol.
- Bacteriostatic (este bactericid numai pe *N. gonorrhoea*).
- Spectru antibacterian:
  - unele bacterii G(+),
  - bacterii G(-): enterobacteriacee, *N. gonorrhoea*.
- Mecanism de acţiune: inhibarea sintezei proteice bacteriene prin cuplare la subunitatea 30S a ribozomilor bacterieni.
- Administrare: numai i.m.
- Indicaţii: alternativă în tratamentul gonoreei la femei.
- Efecte adverse:
  - nefrotoxicitate;
  - anemie;
  - durere la locul injectării.

896

3.3.4. Macrolide

- Clasificare:
  - Eritromicina;
  - Claritromicina;
  - Azitromicina;
  - Roxitromicina;
  - Rovamicina;
  - Josamicina;
  - Diritromicina;
  - Spiramicina.
- Mecanism de acţiune: inhibarea sintezei proteice bacteriene prin cuplare la subunitatea 50S a ribozomilor bacterieni (sunt blocate reacţiile de translocare ale aminoacidului şi formarea complexelor de iniţiere).

899

Macrolide

- Rezistenţa antibacteriană apare prin:
  - producerea de către *Enterobaceriacee* a esterazelor;
  - modificarea situsului de legare ribozomal;
  - producerea de metilaze;
  - transfer de plasmide.

900

1.4. Biguanide
Metformin, Fenformin, Buformin

- Sunt "euglicemiante" mai mult decât hipoglicemiante.
- Mecanism de acţiune: scade nivelul glucozei din plasmă (nu este legat de prezenţa funcţionalităţii celulelor beta pancreatice).
- Efecte farmacodinamice:
  - ❖încetinirea resorbţiei intestinale de glucoză;
  - ❖creşterea legării Insulinei la receptorii pentru insulină.
- Efecte farmacodinamice:
  - ❖stimularea directă a glicolizei din ţesuturi, cu creşterea utilizării glucozei în periferie;
  - ❖scăderea gluconeogenezei hepatice;
  - ❖scăderea absorbţiei de glucoză din intestin;
  - ❖scăderea nivelului plasmatic de glucagon.
- Indicaţii: diabet zaharat tip 2 (tratament "tradiţional" de elecţie în acest tip de diabet zaharat).

771

Biguanide
Metformin, Fenformin, Buformin

- Contraindicaţii:
  - ❖alcoolism;
  - ❖condiţii de anoxie (afecţiuni cardio-vasculare şi pulmonare cronice);
  - ❖insuficienţă renală, hepatică;
  - ❖vârstnici;
  - ❖sarcină.
- Efecte adverse:
  - ❖acidoză lactică;
  - ❖scăderea absorbţiei vitaminei B12;
  - ❖anorexie, greaţă, vărsături, disconfort abdominal, diaree.
- Nu se asociază cu sulfonilureele de generaţia I.

772

1.5. Inhibitoare de alfa-glucozidază
Acarboza, Miglitol, Vogliboza

- Mecanism de acţiune:
  - ❖prin inhibarea alfa-glucozidazei, este întârziată absorbţia carbohidraţilor (dextrine, maltoză, sucroză, nu şi lactoză) din intestin → se reduce creşterea postprandială a glicemiei şi creşte efectul insulinei.
- Efecte adverse:
  - ❖flatulenţă;
  - ❖meteorism abdominal;
  - ❖diaree.
- *Nu se asociază* cu biguanide, sulfoniluree, insulină.

773

Macrolide – spectru antibacterian

- Spectru antibacterian:
  - Pentru Eritromicină:
    - Coci G (+) și G (-);
    - Bacili G (+); unii bacili G (-): *Legionella pneumoniae, H. pylori*;
    - Spirochete (*Treponema pallidum*); *Ricketsii, Chlamydii, Mycoplasme, Bordetella, Bartonella.*
  - Pentru Claritromicină: spectrul Eritromicinei, la care se adaugă: *H. influenzae, Moraxella catarrhalis, Mycobacterium avium* și *leprae, Toxoplasma gondii.*
  - Pentru Azitromicină: spectrul Eritromicinei, la care se adaugă: *H. influenzae, Moraxella catarrhalis, M leprae, Toxoplasma gondii.*
    - este mai puțin activă pe coci G (+).
  - Pentru Spiramicină: activă pe *Toxoplasma gondii.*
- Efect bacteriostatic sau bactericid → dependent de doză și de tulpina bacteriană.

901

Macrolide – farmacocinetică

- Farmacocinetică:
  - Absorbție:
    - Eritromicina sub formă de bază este distrusă de sucul gastric, absorbția scade în prezența alimentelor, stearații și esterii de Eritromicină sunt rezistenți la pH acid.
    - Claritromicina este stabilă în mediu acid, absorbția scade în prezența alimentelor;
    - Azitromicina: absorbția scade în prezența alimentelor.
  - Metabolizare:
    - Hepatică: Eritromicina, Claritromicina (este metabolizată la un compus mai activ, care se elimină renal, prezintă activitate antibacteriană și este nefrotoxic);
    - Azitromicina nu este metabolizată.

902

Macrolide – farmacocinetică (continuare)

- Farmacocinetică:
  - Nu traversează bariera hematoencefalică, dar traversează bariera feto-placentară.
  - Se concentrează în macrofage, PMN, bilă (prezintă și circuit entero-hepatic), laptele uman. Roxitromicina reface activitatea fagocitară a PMN.
  - Eritromicina și Claritromicina → inhibitori enzimatici ai metabolizării medicamentelor (cresc concentrațiile plasmatice ale Teofilinei, Metilprednisolon, ale Ciclosporinei, anticoagulantelor orale cumarinice, antihistaminicelor → Terfanadina și Astemizol).
  - Eritromicina → crește concentrația plasmatică a digoxinului (distruge flora intestinală care inactivează o parte din digoxinul administrat pe cale orală); crește biodisponibilitatea anticoagulantelor orale.

903

Macrolide

- Indicaţii:
  - alternativă de tratament la persoane alergice la peniciline;
  - infecţii respiratorii, ORL, cutanate, uretrite, prostatite, difterie, acnee;
  - eradicarea infecţiei cu *H. pylori*;
  - toxoplasmoză → Spiramicina;
  - boala periodontală → Rovamicina.
- Contraindicaţii: hepatite cronice; insuficienţă renală, cu un clerance al creatininei < 30 ml/min pentru Claritromicină.
- Efecte adverse:
  - prokinetic (greaţă, vărsături, diaree);
  - hepatotoxicitate;
  - nefrotoxicitate, pentru Claritromicină (prin metabolitul său activ);
  - Eritromicina → prelungirea intervalului QT;
  - reacţii alergice (rar).

904

3.3.5. Streptogramine
Quinupristin, Dalfopristin, Pristinamicina

- Clasificare:
  - Quinupristin (Streptogramina B);
  - Dalfopristin (Streptogramina A);
  - Pristinamicina.
- Mecanism de acţiune: inhibarea sintezei proteice bacteriene prin cuplare la subunitatea 50S a ribozomilor bacterieni.
- Bacteriostatic.
- Rezistenţa antibacteriană apare prin:
  - producerea de metilaze.
- Indicaţii:
  - infecţii cu streptococi, stafilococi, enterococi multirezistenţi.

905

3.3.6. Ketolide
Telitromicina

- Bactericid.
- Spectru antibacterian:
  - Coci G (+): streptococi, unele tulpini de *S. aureus*;
  - bacterii G (-): *H. influenze, Moraxella catarrhalis.*
- Indicaţii:
  - pneumonii, bronşite, sinuzite, faringite.
- Efecte adverse:
  - greaţă, vărsături;
  - creşterea transaminazelor;
  - candidoze vaginale.

906

3.3.7. Tetracicline

- Clasificare:
  - Cu durată scurtă de acţiune: Tetraciclina, Oxitetraciclina, Clortetraciclina, Rolitetraciclina;
  - Cu durată medie de acţiune: Demeclociclina, Metaciclina, Lymeciclina;
  - Cu durată lungă de acţiune: Doxiciclina, Minociclina.
- Mecanism de acţiune:
  - inhibă sinteza protenelor bacteriene prin cuplare la subunitatea 30S a ribozomilor bacterieni;
  - pătrund în bacterii (prin proces activ în bacterii G (+), prin difuziune prin pori în bacterii G (-)), în celule printr-un transportor proteic;
  - inhibă ADH-ul (Demeclociclina);
  - prezintă citotoxicitate directă pe limfocitele T şi B → imunosupresie.

907

Tetracicline

- Spectru antibacterian foarte larg:
  - Bacterii G (+) şi G (-) aerobe şi anaerobe;
  - Spirochete *(Treponema pallidum);*
  - *Ricketsii;*
  - *Chlamydii;*
  - *Mycoplasme;*
  - *Actinomyces;*
  - Amoebe;
  - *Plasmodium malariae;*
  - Numai Minociclina este activă şi pe *Neisseria meningitidis.*
- Efect bacteriostatic.
- Rezistenţa bacteriană apare prin:
  - mutaţii;
  - transfer de plasmide.

908

Tetracicline - farmacocinetică

- Absorbţie:
  - este redusă de prezenţa alimentelor, produselor din lapte, antiacidelor, preparatelor cu Fe^{2+} sau alţi ioni metalici bivalenţi sau trivalenţi;
  - pentru Minociclină, Doxiciclină, Lymeciclină → absorbţia nu este influenţată de prezenţa alimentelor.
- Distribuţie: largă. Traversează placenta.
- Metabolizare: hepatică; prezintă circuit entero-hepatic.
- Se concentrează în toate ţesuturile organismului: ficat, rinichi, epiteliu bronşic, lapte matern, ţesuturi care se vor calcifica (oase, dinţi), tumori carcinoide cu conţinut mare de calciu.
- Minociclina este singura care se concentrează în salivă şi lacrimi.
- Intră în fagocite, în lichidul pleural, peritoneal, spută, sinovial.
- Eliminare: renal, biliar (Doxiciclina este eliminată în totalitate biliar), lapte.

909

Tetracicline - indicaţii

- De elecţie pentru:
  - ricketsioze;
  - *Mycoplasma pneumoniae;*
  - infecţii cu *Chlamydia;*
  - holeră;
  - spirochete *(Treponema pallidum, Borelia burgdorferi).*
- Tratament pentru:
  - exacerbări bacteriene ale bronşitelor;
  - acnee (vulgaris, rozaceea);
  - sindrom de malabsorbţie;
  - boală periodontală;
  - Minocilcina → purtători de meingococ în salivă;
  - Demeclociclina → sindrom cu secreţie inadecvată de ADH;
  - Doxiciclina → prostatite, sinuzite, malarie.
  - Alternativă pentru: infecţii pelvine, bruceloză, leptospiroză, scheme de eradicare a ulcerului cu *H. pylori.*

910

Tetracicline – efecte adverse

- Gastro-intestinale: greaţă, vărsături, diaree, iritaţia mucoasei gastrice, enterocolită pseudomembranoasă cu *Clostridium difficile,* dismicrobism intestinal; suprainfecţii cu *Candida;*
- candidoze vaginale;
- legare de ioni de calciu de la nivelul ţesutului osos → colorarea dinţilor în galben-brun, hipoplazie dentară, displazie de smalţ, deformarea sau inhibarea creşterii osoase;
- hepatotoxicitate;
- sindrom Fanconi (acidoză tubulară renală) → Doxiciclină;
- toxicitate vestibulară → Minociclină, Doxiciclină;
- fotosensibilitate → Tetraciclină, Doxiciclină, Demeclociclină;
- iritaţie locală tisulară → tromboză venoasă, iritaţie musculară;
- reacţii imunologice de tip I (febră, rash cutanat) → foarte rare;
- efect imunosupresor.

911

Tetracicline – contraindicaţii

- Copii sub 8 ani (12 ani);
- sarcină, alăptare;
- insuficienţă renală(excepţie → Doxiciclina);
- insuficienţă hepatică;
- lupus eritematos sistemic;
- persoane cu imunosupresie;
- pacienţi care primesc o dietă hipocalorică.

912

3.3.8. Oxazolidinone
Linezolid, Eperozolid

- Clasificare: Linezolid, Eperozolid (în fază experimentală).
- Mecanism de acţiune: inhibarea sintezei proteice bacteriene.
- Spectru antibacterian:
  - bacterii G (+) anaerobe.
- Indicaţii:
  - pneumonii, infecţii cutanate şi ale ţesuturilor moi, infecţii enterococice.
- Efecte adverse:
  - greaţă, vărsături;
  - creşterea transaminazelor;
  - candidoze vaginale.

913

3.3.9. Lincosamide (Lincomicine)
Lincomicina, Clindamicina

- Mecanism de acţiune: inhibarea sintezei proteice bacteriene prin cuplare la subunitatea 50S a ribozomilor bacterieni.
- Spectru antibacterian: coci G (+) (inclusiv Stafilococi rezistenţi la peniciline) şi bacterii anaerobe (inclusiv *Bacteroides fragilis*).
- Rezistenţa bacteriană apare prin:
  - modificarea receptorului printr-o metilază constitutivă;
  - mutaţii ale receptorului ribozomal;
  - inactivarea enzimatică a Clindamicinei.
- Efect bacteriostatic pe enterococi, efect bactericid pe pneumococi.

914

Lincosamide (Lincomicine)
Lincomicina, Clindamicina

- Farmacocinetică:
  - nu traversează barierele fiziologice (traversează prin meningele inflamat);
  - metabolizat hepatic;
  - se concentrează în leucocite, os, articulaţii, urină;
  - eliminare: biliar, în urină;
  - Clindamicina → legare în proporţie 90% de proteinele plasmatice.
- Indicaţii: de elecţie pentru infecţii stafilococice osoase (osteomielite), peritonite;
- Efecte adverse:
  - pseudocolită membranoasă (colită "post-antibiotică") → poate fi letală;
  - hepatotoxicitate;
  - medulotoxicitate (neutropenie);
  - erupţii cutanate (rash).

915

3.3.10. Nitrofurani

- Clasificare:
  - Nitrofurazon;
  - Furazolidon;
  - Nitrofuranoin.
- **Nitrofurazon** 0,2%
  - Administrare sub formă de unguente, creme medicamentoase, soluţii.
  - Indicaţii: tratamentul leziunilor cutanate, pansamentul plăgilor chirurgicale.
  - Poate determina reacţii de sensibilizare.

916

Nitrofurani

- **Furazolidon**
  - Indicaţii: enterite acute şi subacute determinate de germenii enterici patogeni obişnuiţi, dizenterie bacilară.
  - Reacţii adverse:
    - cefalee, greaţă, vărsături (la doze mai mari decât cele obişnuite); erupţii cutanate alergice, febră, artralgii;
    - rar, agranulocitoză, anemie hemolitică (la cei cu deficit de G_6PD); reacţii de tip disulfiram;
    - urina se colorează în galben închis.
  - Contraindicaţii: la persoane alergice, nou-născuţi (până la o lună).
  - Se administrează cu prudenţă în timpul sarcinii şi al alăptării.
  - Nu se asociază cu inhibitori de monoaminooxidază, simpaticomimetice cu acţiune indirectă, sedative, antihistaminice, tranchilizante şi neuroleptice (le potenţează acţiunea). În timpul tratamentului şi 4 zile după întreruperea acestuia, nu se consumă băuturi alcoolice şi alimente ce conţin tiramină.

917

Nitrofurani

- **Nitrofurantoin**
  - Activitate antibacteriană:
    - bacteriostatic şi bactericid pentru multe bacterii Gram(-) şi Gram(+);
    - tulpini/specii rezistente: tulpini de *Proteus vulgaris* şi toate tulpinile de *Pseudomonas aeruginosa*. Apar foarte rar mutante rezistente la speciile sensibile. Nu apar rezistenţe încrucişate între Nitrofurani şi alţi agenţi antimicrobieni.
  - Mecanism de acţiune: inhibarea sintezei proteice a bacteriilor sensibile.
  - Activitatea acestor antiseptice creşte la un pH urinar în jur de 5,5.
  - Farmacocinetică: este rapid şi complet absorbit la nivelul tractului gastro-intestinal, dar este metabolizat şi excretat atât de rapid, încât nu pot fi detectate nivele semnificative în sânge şi ţesuturi.

918

Nitrofurani

- Nitrofurantoin (continuare)
  - Indicaţii: antiseptic urinar.
  - Reacţii adverse:
    - toxicitate directă: anorexie, greaţă, vărsături; nevrite şi anemii hemolitice (în deficitul de G_6PD);
    - reacţii alergice: rash cutanat, infiltraţie pulmonară şi alte reacţii de hipersensibilitate;
    - Nitrofurantoinul antagonizează acţiunea Acidului nalidixic şi a Acidului oxolinic.
  - Contraindicaţii: insuficienţă renală.
  - Nu se asociază cu inhibitori de monoaminooxidază, simpaticomimetice cu acţiune indirectă, sedative, antihistaminice, tranchilizante şi neuroleptice (le potenţează acţiunea). În timpul tratamentului şi 4 zile după întreruperea acestuia, nu se consumă băuturi alcoolice şi alimente ce conţin tiramină.

919

3.3.11. Acid fusidic

- Antibiotic cu structură steroidiană.
- Mecanism de acţiune: inhibarea sintezei proteice bacteriene.
- Spectru antibacterian:
  - coci G (+) - inclusiv stafilococi rezistenţi la Meticilină;
  - unele bacterii G (+): clostridii.
- Farmacocinetică: se concentrează bine în os.
- Indicaţii: infecţii cu stafilococi rezistenţi la peniciline (infecţii cutantate, osteomielite, endocardite).
- Efecte adverse:
  - greaţă, vărsături;
  - erupţii cutanate;
  - hepatotoxicitate, icter;
  - nefrotoxicitate.

920

3.4. Chimioterapice antibacteriene care inhibă sinteza acizilor nucleici

- Clasificare:
  - Rifampicina;
  - Chinolone:
    - Chinolone de generaţia I: Acid nalidixic;
    - Chinolone de generaţia a-II-a: Acid oxolinic, Acid pipemidinic, Cinoxacin → nu se mai folosesc în terapie;
    - Chinolone de generaţia a-III-a : Ciprofloxacin, Pefloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Temafloxacin, Sparfloxacin, Clinafloxacin, Levofloxacin, Trovafloxacin, Lomefloxacin, Moxifloxacin, Acrosoxacin, Enoxacina, Grepafloxacin, Gatifloxacin, Moxifloxacin.
- Mecanisme de acţiune:
  - Rifampicină: inhibarea ARN-polimerazei ADN-dependente bacteriene;
  - Chinolone: inhibarea ADN-girazei bacteriene.

921

Chinolone de generația I

- Acid nalidixic
- Spectrul antibacterian: bacterii Gram (-): *E. coli, Proteus, Enterobacter, Salmonella, Shigella.*
- Bactericide.
- Indicații:
  - antiseptic urinar;
  - antiseptic intestinal.
- Efecte adverse:
  - test de toleranță la glucoză fals pozitiv, hiperglicemie, glicozurie;
  - tulburări gastro-intestinale;
  - rash cutanat;
  - fotosensibilizare;
  - tulburări de vedere;
  - stimularea SNC (convulsii în cazul supradozării).

922

Chinolone de generația a III-a (fluorochinolone)

- Sunt numite și fluorochinolone.
- Bactericide.
- Spectrul antibacterian:
  - bacterii Gram (-): *E. coli, Proteus, Enterobacter, Klebsiella, Haemophylus, Pseudomonas aeruginosa, Neisseria;*
  - bacterii Gram (+): *Legionella,* stafilococi (nu și cei rezistenți la Meticilină), streptococi (inclusiv pneumococi);
  - *Mycoplasme;*
  - *Ricketsii;*
  - *Chlamydii;*
  - bacilul Koch.

923

Chinolone de generația a III-a (fluorochinolone) – farmacocinetică

- Absorbția este redusă în prezența antiacidelor.
- Se concentrează bine în rinichi, prostată, oase, lapte. Se concentrează biliar în proporție de 20%.
  - Norfloxacin nu se concentrează bine în aceste țesuturi, deci nu realizează concentrații sistemice importante.
- Prezintă o bună difuziune inracelulară în PMN și macrofage.
- Metabolizare: hepatică. Circiut entero-hepatic.
- Eliminare: renală (prin filtrare glomerulară și secreție tubulară), biliar (20%), prin lapte.

924

Chinolone de generația a III-a (fluorochinolone) – indicații și contraindicații

- Indicații:
  - ❖ infecții respiratorii (acutizarea bronșitelor cronice, sinuzite, otite, pneumonii cu *Pneumocystis carinii* la persoane imunodeprimate);
  - ❖ infecții gastro-intestinale (dizenterie);
  - ❖ infecții uro-genitale;
  - ❖ infecții osteoarticulare;
  - ❖ febră tifoidă;
  - ❖ septicemii, endocardite.
- Contraindicații: copii; insuficiență renală severă; sarcină, alăptare.
- Administrarea concomitentă a Teofilinei și chinolonelor poate conduce la creșterea nivelurilor serice de Teofilină, cu riscul efectelor toxice, în special, convulsii.

925

Chinolone de generația a III-a (fluorochinolone) – efecte adverse

- Teste funcționale hepatice anormale; La Trovafloxacin: hepatite acute și insuficiență hepatică;
- hiperglicemie la pacienții diabetici și la cei care primesc antidiabetice orale: Gatifloxacin;
- greață, vărsături, diaree;
- cefalee, vertije, insomnii;
- rash cutanat;
- suprainfecții cu streptococi și *Candida;*
- fotosensibilizare → Pefloxacin, Lomefloxacin;
- prelungirea intervalului QT pe ECG: Grepafloxacin (plus artimii cardiace), Sparfloxacin, mai rar Gatifloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin;
- leziuni ale cartilajelor de creștere și artropatii (contraindicat la persoane sub 18 ani);
- risc de ruptură a tendonului achilean.

926

3.5. Chimioterapice antibacteriene care inhibă lanțul metabolic bacterian

- Clasificare:
  - ❖ Sulfonamide:
    - Cu administrare orală, absorbabile: Sulfizoxazol, Sulfamethiazol, Sulfametoxazol, Sulfadiazina, Sulfadoxina;
    - Cu administrare orală, neabsorbabile: Sulfasalazina, Ftalilsulfatiazol;
    - Cu administrare topică: Mafenid, Sulfadiazina, Sulfacetamida.
  - ❖ Trimetoprim.
- Mecanisme de acțiune:
  - ❖ Sulfonamide: competiționează cu acidul p-aminobenzoic (PABA), inhibând sinteza de acid folic;
  - ❖ Trimetoprim: inhibă dihidrofolat reductaza, inhibând sinteza de acid folic.
- Sunt bacteriostatice, dar asocierea Sulfametoxazol cu Trimetoprim (= Cotrimoxazol®) are efect bactericid.

927

Chimioterapice antibacteriene care inhibă lanțul metabolic bacterian

- Spectru antibacterian:
  - Sulfonamide (variabil de la o comunitate la alta):
    - Unii bacili G (-): *Proteus, E. coli, Klebsiella pneumoniae, Shigella, Salmonella, Enterobacter;*
    - Unii coci G (+): streptococi, stafilococi;
    - *Chlamydia;*
    - *Actinomyces: Nocardia;*
    - *Vibrion holeric;*
    - *Plasmodium falciparum;*
    - Protozoare: *Pneumocystis carinii, Toxoplasma gondii.*
  - Trimetoprim: similar cu al sulfonamidelor.

928

3.4. Chimioterapice antibacteriene care inhibă lanțul metabolic bacterian
Sulfonamide și Trimetoprim - farmacocinetică

- Sulfonamide:
  - Cu administrare orală, absorbabile:
    - traversează bariera hemato-encefalică în absența inflamației, bariera feto-placentară, trec în lapte;
    - metabolizare: hepatică prin acetilare; eliminare: renal și biliar;
    - soluțiile pentru administrare i.v. sunt foarte alcaline;
    - se concentrează în lapte, salivă, transpirație, bilă (prezintă circuit entero-hepatic).
  - Cu administrare orală, neabsorbabile: Sulfasalazina este scindată în intestin în sulfapiridină și 5-aminosalicilat (compus cu efect antiinflamator) și imunosupresor.
- Trimetoprim:
  - traversează barierele fiziologice;
  - se concentrează în lichidul prostatic și vaginal;
  - metabolizat hepatic, eliminat renal.

929

Chimioterapice antibacteriene care inhibă lanțul metabolic bacterian
Sulfonamide și Trimetoprim – indicații

- Sulfonamide cu administrare orală, neabsorbabile:
  - Sulfasalazin → colită ulceroasă (boala Crohn);
  - Ftalilsulfatiazol → infecții intestinale (dizenterie).
- Sulfonamide cu administrare topică:
  - Mafenid, Sulfadiazina → arsuri;
  - Sulfacetamida → infecții oculare.
- Trimetoprim → singur sau în asociere cu Sulfametoxazol: infecții respiratorii, urinare, prostatice, vaginale.

930

1.6. Tiazolidindione
Troglitazone, Pioglitazone, Englitazone, Ciglitazone, Rosiglitazone

- Mecanism de acţiune:
  - creşterea sensibilităţii receptorilor celulelor ţintă la Insulină.
- Efecte farmacodinamice:
  - potenţează acţiunea insulinei;
  - cresc captarea glucozei şi oxidarea glucozei în ţesutul muscular şi adipos;
  - reduc gluconeogeneza hepatică.
- Indicaţii:
  - diabet zaharat tip 2;
  - pacienţi rezistenţi la terapia cu insulină (frecvent întâlnită la pacienţi cu HTA, hiperlipidemie, ateroscleroză);
  - profilactic, pentru scăderea recurenţei diabetului zaharat la femeile cu risc înalt, cu istoric de diabet gestaţional.

774

Tiazolidindione
Troglitazone, Pioglitazone, Englitazone, Ciglitazone, Rosiglitazone

- Efecte adverse:
  - creştere ponderală;
  - scăderea hemoglobinei şi a hematocritului (dependent de doză);
  - modificări ale testelor funcţionale hepatice (hepatotoxicitate); dureri abdominale, greaţă, vărsături, anorexie, fatigabilitate sau urini închise la culoare; creşteri ale CPK şi LDH sunt tranzitorii şi nu au semnificaţie patologică;
  - retenţie hidrică + hemodiluţie, edeme periferice;
  - alte efecte adverse (2% faţă de placebo): infecţii respiratorii (11%), sinuzite, afecţiuni dentare, cefalee, fatigabilitate, ameţeli, greaţă, flatulenţă, constipaţie / diaree, tulburări vizuale, artralgii, dureri în regiunea dorsală a toracelui, mialgii, crampe musculare, hipoestezii şi parestezii.

775

1.7. Inhibitori de aldozreductază
Tolrestat

- Mecanism de acţiune:
  - prin inhibarea aldozreductazei este inhibată transformarea glucozei în fructoză, şi în continuare, deci, transformarea fructozei în sorbitol → ameliorează efectele toxice ale glicemiei şi creşte efectul insulinei.
- Indicaţii: prevenirea sau reducerea nefropatiilor, retinopatiilor, neuropatiilor din diabetul zaharat.
- Efecte adverse: greaţă, vărsături.

776

Chimioterapice antibacteriene care inhibă lanţul metabolic bacterian
Sulfonamide – efecte adverse

- Sulfonamide:
  - tulburări gastro-intestinale: greaţă, vărsături, diaree;
  - reacţii imunologice:
    - de tip I: rash, prurit, angioedem, urticarie, şoc anafilactic;
    - de tipul al III-lea: artrite, febră, nefrite interstiţiale, sindrom Stevens Johnson;
  - cristalurie → poate determina nefrotoxicitate, apare în special la Sulfadiazină;
  - hepatotoxixitate;
  - tulburări hematologice: anemie hemolitică la pacienţi cu deficit în G_6PD, agranulocitoză, trombocitopenie, anemie aplastică, reacţii leucemoide;
  - inhibarea sintezei de vitamină K;
  - icter nuclear la nou-născuţi;
  - fotosensibilitate;
  - tulburări ale SNC, psihoze.

931

Chimioterapice antibacteriene care inhibă lanţul metabolic bacterian
Sulfonamide şi Trimetoprim

- Efecte adverse Trimetoprim:
  - tulburări gastro-intestinale: greaţă, vărsături;
  - deficit de acid folic;
  - reacţii imunologice de tip I: rash;
  - creşte concentraţia creatininei în ser.
- Contraindicaţii sulfonamide şi Trimetoprim:
  - sarcină, alăptare,
  - nou-născuţi mai mici de 2 luni;
  - insuficienţă renală;

  Se mai adaugă pentru:
  - sulfonamide: asocierea cu anticoagulante orale, antidiabetice orale, Metotrexat, Fenitoin.
  - Trimetoprim: discrazii sanguine.

932

Chimioterapice antituberculoase

- **din "prima linie"**
  - Izoniazidă (hidrazida acidului isonicotinic sau HIN);
  - Rifampicină;
  - Etambutol;
  - Pirazinamidă;
  - Streptomicina.
- **de rezervă**
  - Etionamidă;
  - Acid paraaminosalicilic (PAS);
  - Amikacina;
  - Capreomicina;
  - Tetraciclinele;
  - Rifabutin;
  - Rifapentine;
  - Ciprofloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin;
  - Clofazimine;
  - Cicloserina.

933

Chimioterapice antituberculoase din "prima linie"
Izoniazida

- Mecanism de acţiune: inhibă sintezele de acizi micolici (componente esenţiale ale peretelui bacilului Koch).
- Spectru antibacterian foarte îngust: *Mycobacterium tuberculosis* (bacilul Koch). Este activ pe bacili intra şi extracelulari.
- Rezistenţa: prin creşterea producţiei compusului genei "inh A" şi prin mutaţia sau deleţia "kat G". Obs.: dezvoltă rapid rezistenţă în monoterapie, dar nu şi în terapie asociată.
- Farmacocinetică:
  - Absorbţie: bună.
  - Difuzează rapid în toate ţesuturile şi lichidele organismului. În SNC şi LCR, concentraţiile sunt 20-100% din concentraţiile serice.
  - Metabolizare: inactivare prin acetilare (genetic există acetilatori "lenţi", acetilatori "intermediari" şi acetilatori "rapizi"). La acetilatorii rapizi apar rapid reacţii hepatotoxice. Eliminare: prin urină.
  - Este inhibitor al metabolizării hepatice a medicamentelor (scade metabolizarea Fenitoin).

934

Chimioterapice antituberculoase din "prima linie"
Izoniazida

- Indicaţii: tratamentul tuberculozei.
- Efecte adverse:
  - reacţii imunologice de tip I (febră, rash cutanat) şi de tip II (hepatite autoimune, lupus eritematos sistemic);
  - nevrite periferice, fenomene toxice la nivelul SNC (insomnie, stare de agitaţie psihomotorie, convulsii, psihoze); contracţii musculare, retenţie de urină;
  - hepatotoxicitate: creşterea transaminazelor, hepatite acute (uneori fatale), dureri în hipocondrul drept, scăderea apetitului, greaţă, vărsături, icter;
  - alte reacţii toxice: anemii datorate deficitului de vitamină B_6 (prezintă similarităţi structurale cu vitamina B_6), tinitusuri, disconfort gastro-intestinal;
  - anemie hemolitică la persoane cu deficit în G_6PD.

935

Chimioterapice antituberculoase din "prima linie"
Rifampicina

- Derivat de semisinteză al Rifamycinei (antibiotic produs din *Streptomyces mediterranei*).
- Mecanism de acţiune: inhibitor al ARN-polimerazei ADN-dependente bacteriene.
- Spectru antibacterian: Coci G (+) şi G (-), unele bacterii enterice; Chlamydii; *Mycobacterium tuberculosis* şi alte mycobacterii.
- Dezvoltă rezistenţă încrucişată cu Rifabutin şi Rifapentine.
- Farmacocinetică:
  - Absorbţie: bună.
  - Larg distribuită în lichidele şi ţesuturile organismului. Se concentrează în bilă, fagocite, spută. Traversează în cantitate mică prin bariera hemato-encefalică.
  - Eliminare: numai prin bilă.
  - Este inductor al citocromului P450.

936

Chimioterapice antituberculoase din "prima linie" Rifampicina

- Indicații:
  - tratamentul infecțiilor cu microorganisme sensibile;
  - tratamentul tuberculozei.
- Efecte adverse:
  - colorează în portocaliu urina, secrețiile (sudoripară, lacrimală);
  - rash, trombocitopenie, nefrite;
  - icter colestatic, hepatite;
  - proteinurie, cilindri proteici în urină;
  - uneori un sindrom asemănător gripei: febră, frisoane, mialgii, anemie, trombocitopenie, uneori necroză tubulară renală acută;
  - crește eliminarea: Metadonei, anticoagulantelor orale, anticonvulsivantelor, contraceptivelor;
  - scade nivelurile de Ketoconazol, Ciclosporină, Cloramfenicol;
  - nivelul seric de Rifampicină este scăzut de Ketoconazol.

937

Chimioterapice antituberculoase din "prima linie" Etambutol

- Derivat de sinteză.
- Mecanism de acțiune: inhibă sinteza arabino-galactanului, un component esențial al peretelui bacilului Koch.
  - crește activitatea medicamentelor lipofile (Rifampin, Ofloxacin), care traversează peretele mycobacteriei.
- Spectru antibacterian: *Mycobacterium tuberculosis* și alte mycobacterii.
- Farmacocinetică: absorbție: bună. Traversează prin meningele inflamat. Eliminare: prin fecale (20%), prin urină (50%). În insuficiența renală se scade doza la ½.
- Dezvoltă rezistență în monoterapie, dar nu și în terapie asociată.
- Efecte adverse: scăderea acuității vizuale, nevrite optice, uneori leziuni retiniene; foarte rar: hipersensibilizare.

938

Chimioterapice antituberculoase din "prima linie" Pirazinamida

- Derivat de nicotinamidă.
- Farmacocinetică:
  - Absorbție: bună.
  - Traversează meningele inflamat.
- Este activ și pe bacteriile intracelulare (din macrofage), bacili rezistenți la mediul acid.
- Dezvoltă rezistență în monoterapie, dar nu și în terapie asociată.
- Efecte adverse:
  - hepatotoxicitate;
  - greață, vărsături;
  - hiperuricemie (→ contraindicată în criza acută de gută).

939

Chimioterapice antituberculoase de rezervă

- **Etionamida**
  - Mecanism de acţiune: blochează sintezele de acizi micolici.
  - Se concentrează bine în LCR.
  - Efecte adverse: iritaţie gastrică, simptome neurologice, hepatotoxicitate.
- **Acidul paraaminosalicilic (PAS)**
  - Acelaşi mecanism de acţiune şi efecte adverse ca la salicilaţi.
- **Capreomicina**
  - Antibiotic peptidic.
  - Prezintă rezistenţă încrucişată cu Kanamicina, Amikacina, dar nu cu Streptomicina.
  - Efecte adverse: nefrotoxică, ototoxică, produce abcese sterile, cu durere la locul injectării.

940

Chimioterapice antituberculoase de rezervă (continuare)

- **Rifabutin**
  - Derivat al Rifamycin, înrudit cu Rifampin.
  - Este activ pe *Mycobacterium tubersulosis, Mycobacterium avium intracelulare* şi *Mycobacterium fortuitum.*
  - Mecanism de acţiune: inhibitor al ARN-polimerazei bacteriene.
  - Farmacocinetică: este inductor al citocromului P450.
  - Determină rezistenţă încrucişată cu Rifampin.
  - Indicaţii:
    - profilaxia tuberculozei, în monoterapie, 6 luni sau în asociere cu Pyrazinamida, 2 luni;
    - tratamentul infecţiilor cu Mycobacterii la bolnavii de SIDA.

941

Chimioterapice antituberculoase de rezervă (continuare)

- **Rifapentine:**
  - Analog al Rifampin, activ pe *Mycobacterium tuberculosis* şi *M. avium.*
  - Mecanism de acţiune: inhibitor al ARN-polimerazei bacteriene.
  - Farmacocinetică:
    - Este inductor al citocromului P450;
    - Metabolit activ: 25-desacetylrifapentine cu $t_{1/2}$ = 13 ore.
  - Determină rezistenţă încrucişată cu Rifampin.
  - Indicaţii: tratamentul tuberculozei.

942

Chimioterapice antituberculoase de rezervă (continuare)

- **Clofazimine**:
  - Derivat fenazinic, activ pe *Mycobacterium tuberculosis* şi *M. leprae*.
  - Mecanism de acţiune: legarea la lanţurile de ADN.
  - Farmacocinetică:
    - Absorbţia: intestinală (de intensitate variabilă).
    - Este stocată în ţesutul reticulo-endotelial, piele, fagocite.
    - Eliminare: în cantităţi mici prin bilă sau urină.
  - Efecte adverse: intoleranţă gastro-intestinală, colorarea pielii în roşu-brun până la negru.

943

Chimioterapice antileproase

- Medicaţia folosită pentru terapia leprei:
  - Dapson;
  - Acedapson (formă depozit a Dapson);
  - Thiambutosin (înrudit cu Dapson);
  - Rifampicina;
  - Clofazimine;
  - Amithiozon.

944

Chimioterapice antileproase

- **Dapson**
  - Sulfonă înrudită structural cu sulfonamidele.
  - Mecanism de acţiune: inhibă sinteza de acid folic.
  - Farmacocinetică: bine absorbită din intestin. Este larg distribuită în lichidele şi ţesuturile organismului. $T_{1/2}$ = 1-2 zile. Este reţinut în piele, muşchi, ficat şi rinichi. Metabolizare: hepatic prin acetilare. Prezintă circuit entero-hepatic. Eliminare: renal şi prin fecale.
  - Reacţii adverse:
    - anemie hemolitică la cei cu deficit în G_6PD;
    - methemoglobinemie;
    - intoleranţă gastro-intestinală;
    - febră, prurit, rash cutanat;
    - eritem nodos lepros.

945

Chimioterapice antileproase

- **Amithiozon**
  - Este o thiosemicarbazonă.
  - Indicaţii: alternativă pentru Dapson, la pacienţii intoleranţi (mai eficientă în terapia tuberculoidului, decât în lepră).
  - Dezvoltă rezistenţă în monoterapie, dar nu şi în terapie asociată.
  - Reacţii adverse:
    - iritaţie gastro-intestinală;
    - hepatotoxicitate.

946

Antiseptice urinare şi alte chimioterapice indicate în tratamentul infecţiilor urinare

- **Nitrofuranii: Nitrofurantoin;**
- **Chinolone;**
- **Metenamina**: Mandelat de metenamină şi Hipurat de metenamină;
- **Agenţii acidifianţi**: Clorură de amoniu, Acid ascorbic, Acid mandelic, Metionină, Acid hipuric;
- **Medicamente cu acţiune sistemică folosite în infecţiile tractului urinar**: Penicilinele (Ampicilina şi Carbenicilina), aminoglicozide (Gentamicina, Kanamicina, Amikacina), sulfonamide solubile (Sulfizoxazol, Trisulfapirimidine), Cicloserina;
- **Medicamente antimicrobiene cu adminstrare locală în infecţiile tractului urinar**: Amphotericină B, Polimixine, Neomicină.

947

4. Chimioterapice antivirale

Clasificare

- **4.1. Inhibitori ai intrării virusului în celulă:**
  - 4.1.1. inhibitori ai adsorbţiei şi penetrării în celulele susceptibile: Gama Globulina, Amantadina, Rimantadina, Disoxaviril;
  - 4.1.2. inhibitori ai penetrării în celula gazdă → inhibitori ai fuziunii: Enfuvirtide, Docosanol.
- **4.2. Inhibitori ai sintezelor virale intracelulare:**
  - inhibitori ai sintezelor proteice precoce, nestructurale: Guanidină, Hidroxibenzilbenzimidazol;
  - inhibitori ai sintezelor de acizi nucleici:
    - analogi nucleozidici:
      - inhibitori ai ARN-polimerazei virale / ADN-polimerazei virale: Ribavirin, Sorivudine, Trifluridina, Bromvinildeoxiuridina;
      - inhibitori nucleozidici ai revers-transciptazei retrovirusurilor: Zidovudina, Didanozina, Zalcitabina, Lamivudina, Stavudina, Abacavir, Emtricitabine;

948

Chimioterapice antivirale
Clasificare (continuare)

      - alţi analogi nucleozidici: Aciclovir, Valaciclovir, Penciclovir, Famciclovir, Cidofovir, Brivudina, Ganciclovir, Valganciclovir, Vidarabina, Idoxuridina, Cytarabina, 5-Fluorouracil, 5-Bromouracil;
      - alţi inhibitori ai sintezelor de acid nucleic viral: Foscarnet, Interferoni (alfa, beta, gamma).
    - analogi nucleozidici;
    - inhibitori nucleotidici de revers-transcriptază: Tenofovir, Cidofovir;
    - inhibitori nenucleozidici ai revers-transcriptazei retrovirusurilor: Nevirapina, Efavirenz, Delavirdina, Atevirdina, Alfa-anilino-fenil-acetamida;
    - inhibitori de proteaze retrovirale: Saquinavir, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Amprenavir, Fosamprenavir, Atazanavir, Lopinavir;

949

Chimioterapice antivirale
Clasificare (continuare)

  - inhibarea sintezelor proteice tardive: Fluorofenilalanina, Puromicina, Thiosemicarbazone, Methisazona, 2-Deoxi-2-glucoza;
  - alţi inhibitori ai sintezelor acizilor nucleici: Acidul fosfonacetic, Azidotimidina.
- **4.3. Inhibitori ai asamblării componentelor virale şi ai eliberării virusului:**
  - 4.3.1. inhibitori de neuraminidază: Zanamivir, Oseltamivir;
  - 4.3.2. alţi inhibitori: 5-fluoro-2'-deoxiuridina, Puromicina, Rifampicina;
  - 4.3.3. antagonişti ai receptorilor pentru chemokine;
  - 4.3.4. anti-integraze.

950

4.1. Inhibitori ai intrării virusului în celulă

4.1.1. Inhibitori ai adsorbţiei şi penetrării în celulele susceptibile

➢ **Gama Globulina**

- ❖ Mecanism de acţiune: conţine anticorpi anti-antigene superficiale virale → blochează penetrarea particulei virale în celula gazdă.
- ❖ Indicaţii: hepatite, rabie, poliomielită, varicela-zoster.
- ❖ Efectul protector durează doar 2-3 săptămâni.

➢ **Amantadina, Rimantadina, Disoxaviril**

- ❖ Mecanisme de acţiune:
  - inhibarea proteinei M2 de la nivelul suprafeţei capsidei virale → este împiedicată pătrunderea materialului genetic viral în nucleu şi este împiedicată asamblarea şi eliberarea de noi virioni.
  - Amantadina determină şi eliberare centrală de dopamină şi inhibarea recaptării de dopamină, cu efecte directe dopaminergice postsinaptice.
  - Antagonist al receptorilor NMDA.

951

Inhibitori ai adsorbţiei şi penetrării în celulele susceptibile (continuare)

➢ **Amantadina, Rimantadina, Disoxaviril (continuare)**

- ❖ Spectru antiviral:
  - Amantadină, Rimantadina: virusul Influenza tip A (nu şi tip B);
  - Disoxaviril: virusul poliomielitic, virusul Coxackie, rinovirusuri.
- ❖ Indicaţii:
  - antiviral (profilactic şi curativ în gripă);
  - pentru Amantadină → boala Parkinson.
- ❖ Efecte adverse: intoleranţă digestivă, tulburări la nivelul SNC (nervozitate, dificultăţi de concentrare, puncte luminoase în câmpul vizual); sunt mai puţin evidente la Rimantadină.
- ❖ Contraindicaţii: sarcina.

952

4.1.2. Inhibitori ai fuziunii

➢ **Enfuvirtide**

- ❖ Este o peptidă sintetică.
- ❖ Mecanism de acţiune: blocarea acţiunii glicoproteinei virale gp41 de ancorare în membrana celulei ţintă şi de iniţiere a fuziunii între învelişurile lipidice viral şi al membranei celulare.
- ❖ Spectru antiviral: HIV.
- ❖ Indicaţii: infecţii cu HIV cu tulpini multirezistente.
- ❖ Efecte adverse: local: durere la locul injectării, eritem, noduli; sistemic: greaţă, vărsături, diaree, rash, eozinofilie.

➢ **Docosanol**

- ❖ Este un alcool saturat cu lanţ lung.
- ❖ Mecanism de acţiune: împiedicarea fuziunii membranelor virală şi celulară. Spectru antiviral: virus herpetic VHS-1.
- ❖ Indicaţii: herpes orolabial recurent.

953

4.2. Inhibitori ai sintezelor virale intracelulare

Inhibitori nucleozidici ai ARN / ADN-polimerazei virale

- Reprezentaţi de:
  - Ribavirin – este analog nucleozidic guanosinic;
  - Sorivudine – este analog nucleozidic pirimidinic;
  - Trifluridina – este analog nucleozidic pirimidinic fluorurat;
  - Bromvinildeoxiuridina.
- Mecanism de acţiune: pătrund în celula gazdă → enzimele celulei gazdă le fosforilează la forma activă → inhibă ARN-polimeraza virală ADN-dependentă → inhibă sinteza unor virusuri. Ribavirin: blochează conversia GTP în dGTP. Trifluridin: blochează conversia dUMP în dTMP.
- Spectrul antiviral:
  - Ribavirin: virus Influenza A si B, virus parainfluenza, virus sinciţial respirator, paramixovirus, virus hepatitic, HIV-1;
  - Sorivudine: virus varicelo-zosterian, virus herpetic HSV-1, virus Epstein-Barr; Trifluridina: virus herpetic HSV-1 şi HSV-2.

954

Inhibitori nucleozidici ai ARN-polimerazei virale / ADN-polimerazei virale

- Indicaţii:
  - Ribavirin:
    - bronşiolită sau pneumonie cu virus sinciţial respirator;
    - hepatita cronică (în monoterapie, nu este activ faţă de virusul C, de aceea se asociază cu interferon alfa-2a);
    - la pacienţi imunodeprimaţi cu infecţii severe cu virus gripal sau paragripal sau alte adenovirusuri.
  - Trifluridina: administrare numai topică în keratita herpetică, infecţii cutanate cu virus herpetic.
- Efecte adverse:
  - Ribavirin: după administrare în aerosoli: iritaţie conjunctivală sau bronşică, în administrare sistemică: anemie şi depresie medulară.
  - Sorivudine: depresie medulară.
  - Trifluridina: disconfort ocular, edem palpebral.
- Contraindicaţii: sarcina.

955

Inhibitori nucleozidici ai revers-transcriptazei retrovirusurilor

- Reprezentaţi de:
  - Zidovudina (AZT) şi derivatul său fluorurat: 3'-fluoro-2'-3'-dideoxitimidina (FLT);
  - Didanozina (DDI);
  - Zalcitabina (DDC) şi derivatul său fluorurat Fddc;
  - Lamivudina (3CT) şi derivatul său fluorurat FTC;
  - Stavudina (d4T);
  - Abacavir (ABC);
  - Emtricitabine;
  - Amdoxovir;
  - 3'-azido-2'-3'-dideoxiuridina (Azdd Urd);
  - Fosfonaţi aciclici nucleozidici (PMEA);
  - Adefovir-dipivoxil (POM-PMEA).

956

Inhibitori nucleozidici ai revers-transcriptazei retrovirusurilor

- Mecanism de acţiune:
  - prin 3 fosforilări consecutive (monofosfat, apoi difosfat, apoi trifosfat) se realizează conversia la forma 5'-trifosfat activ → acestă formă inhibă revers-transcriptaza → inhibă sinteza virală.
- Spectrul antiviral → HIV-1, HIV-2:
  - Zidovudina este activă şi pe alte virusuri cu tropism pentru limfocitele T umane, are acţiune slabă pe virusul hepatitic B şi pe virusul Epstein-Barr.
  - Adefovir-dipivoxil este activ şi pe retrovirusuri, virus herpetic, virusul hepatitei B.

957

Inhibitori nucleozidici ai revers-transcriptazei retrovirusurilor

- Farmacocinetică:
  - absorbţie variabilă după administrare orală;
  - distribuţie în toate ţesuturile şi lichidele organismului (inclusiv în LCR); - Zidovudina se acumulează în celule sub formă de monofosfat, spre deosebire de Stavudină care nu se acumulează în celule;
    - Zidovudina determină concentraţii mari în LCR;
  - trec în lapte, traversează placenta;
  - metabolizare hepatică prin glucuronoconjugare; eliminare renală.
- Indicaţii → infecţiile cu HIV la adulţi şi copii (în combinaţie cu alţi agenţi retrovirali):
  - Zidovudina: prevenirea transmisiei prenatale, chimioprofilaxie la persoane sănătoase expuse;
  - Stavudina: în infecţii cu tulpini rezistente la Zidovudină;
  - Emtricitabine, Amdoxovir: în infecţii cu tulpini rezistente la Zidovudină sau Lamivudină.

958

Inhibitori nucleozidici ai revers-transcriptazei retrovirusurilor

- Efecte adverse:
  - Zidovudina:
    - precoce: cefalee, mialgii, stare de oboseală, greaţă, dispepsii, insomnii;
    - tardive (grave): anemii, leucopenie cu trombocitopenie, stări confuzionale, demenţă, pigmentarea unghiilor, sindrom Stevens Jonhson, creşterea nivelului transaminazelor, cardiomiopatie, ulcer esofagian, acidoză lactică.
  - Didanozina:
    - neuropatii periferice, insomnie, creşterea nivelului acidului uric în plasmă;
    - rar: pancreatită acută, hepatită, acidoză lactică;
    - la copii: retinită şi nevrită optică;
    - foarte rar: efecte supresoare pe măduva roşie.

959

5. Hormonii glandei corticosuprarenale

- În corticosuprarenală (CSR) sunt sintetizaţi:
  - hormoni mineralocorticoizi (hMC) → în zona glomerulară;
  - hormoni glucocorticoizi (hGC) → în zona fasciculată;
  - hormoni sexuali → în zona reticulată.
- Mecanism de acţiune a hormonilor glucocorticoizi: hormonii liberi patrund în citosol → se cuplează la receptorii citosolici din celulele ţintă (aceşti receptori sunt legaţi de un tip de proteine, numite ***heat shock proteins*** sau ***Hsp,*** care împiedică complexarea receptorilor cu situsurile nucleare) → produc modificări conformaţionale ale receptorului, cu degajare de energie, care desprind receptorii de pe proteinele Hsp (mai importante sunt Hsp90) → complexul formează homodimeri care pătrund activ în nucleu, unde se leagă de situsurile receptorilor pentru GCS ale genei ţintă (GRE) sau la alte situsuri receptoare → transcripţia unor gene specifice → sinteze de proteine cu rol de mediator.
- Mecanism de acţiune similar prezintă hormonii mineralocorticoizi, tiroidieni, estrogeni, progestativi şi androgeni.

777

5.1. Hormonii mineralocorticoizi

- Hormonii mineralocorticoizi: aldosteron, deoxicorticosteron (DOC).
- Factori care stimulează sau reglează secreţia de aldosteron:
  - ACTH;
  - hipovolemii prin hemoragii / deshidratări masive;
  - stimularea receptorilor beta1 presinaptice din celulele juxtaglomerulare renale;
  - dieta desodată sau hiposodată;
  - administrarea de lungă durată a unor diuretice care cresc eliminarea de Na^+ (tiazide, diuretice de ansă).
- Toţi aceşti factori stimulează sinteza şi eliberarea de renină → activarea sistemului renină–angiotensină–aldosteron.

778

Hormonii mineralocorticoizi

- Mecanism de acţiune:
  - Prin acţiune pe receptorii pentru hormonii mineralocorticoizi din celulele ţintă (celulele tubului contort distal, ansei Henle, celulele epiteliilor transportoare ale vezicii urinare şi ale colonului) → este stimulată Na^+/K^+-ATP-aza membranară → trecerea ionilor de Na^+ din celulele tubulare renale, din spaţiul tubular în sânge, creşterea secreţiei în spaţiul peritubular a ionilor de H^+ şi K^+.
- Farmacocinetica aldosteronului:
  - secreţie zilnică: 100-200 mcg/zi;
  - metabolizare: hepatică, prin glicuronoconjugare;
  - eliminare: renal (parţial glucuronidat, parţial nemodificat).

779

Inhibitori nucleozidici ai revers-transcriptazei retrovirusurilor

- Efecte adverse:
  - Zalcitabina:
    - la debutul terapiei: stomatite, ulceraţii ale mucoaselor,rash, febră tranzitorie;
    - tardiv: pancreatite, ulceraţii esofagiene, cardiomiopatie, trombocitopenie, leucopenie, edeme, diaree, neuropatie periferică.
  - Abacavir: neuropatie periferică, tulburări gastro-intestinale, reacţii de hipersensibilizare.
  - Stavudina: neuropatie periferică, hepatotoxicitate, cefalee, confuzie, astenie, creşteri ale nivelului creatin-kinazei.

960

Alţi inhibitori nucleozidici

- Reprezentaţi de:
  - analogi guanozinici:
    - Aciclovir şi Valaciclovir (promedicament al Aciclovir);
    - Penciclovir şi Famciclovir (promedicament al Penciclovir);
    - Ganciclovir şi Valganciclovir (promedicament al Ganciclovir);
  - Vidarabina – analog adenozinic;
  - Idoxuridina – analog pirimidinic;
  - Brivudina – analog al deoxiuridinei.
- Mecanism de acţiune:
  - pătrund în celula gazdă → timidin kinazele virale le fosforilează la forma activă → inhibă ADN-polimeraza virală → inhibă sinteza unor virusuri.

961

Alţi inhibitori nucleozidici (continuare)

- Spectrul antiviral:
  - Aciclovir şi Valaciclovir: virus herpetic VHS-1 şi VHS-2 (în curs de replicare, nu şi pe cele latente), varicelo-zosterian, Epstein-Barr, citomegalovirus;
  - Penciclovir şi Famciclovir: virus herpetic VHS-1 şi VHS-2, varicelo-zosterian, Epstein-Barr, virus hepatitic B;
  - Ganciclovir şi Valganciclovir: citomegalovirus, virus herpetic VHS-1 şi VHS-2;
  - Vidarabina: virus herpetic VHS-1 şi VHS-2, varicelo-zosterian, citomegalovirus, rhabdovirusuri, poxvirusuri, virus hepatitic B, virusuri tumorale;
  - Idoxuridina: virus herpetic VHS-1 şi VHS-2, poxvirusuri;
  - Brivudina: virus herpetic VHS-1, varicelo-zosterian.

962

Alţi inhibitori nucleozidici (continuare)

➢ Indicaţii:

❖infecţii cu virus herpetic:

- administrare topică: Aciclovir, Penciclovir, Ganciclovir, Vidarabina, Cidofovir, Brivudina, Idoxuridina;
- administrare sistemică: Aciclovir şi Valaciclovir, Penciclovir şi Famciclovir, Ganciclovir şi Valganciclovir, Vidarabina, Cidofovir, Brivudina. Aciclovir → preferat deoarece are mai puţine efecte adverse;

❖infecţii cu virus varicelo-zosterian: Aciclovir şi Valaciclovir, Penciclovir şi Famciclovir, Vidarabina, Brivudina;

❖infecţii cu citomegalovirus (VCM): Ganciclovir, Valganciclovir → foarte eficiente (retinită cu VCM la pacienţi imunodeprimaţi, profilaxia infecţiei cu VCM în transplant de organe). În monoterapie este ineficient în pneumonia cu VCM;

❖hepatită cu virus B: Ganciclovir şi Valganciclovir.

963

Alţi inhibitori nucleozidici (continuare)

➢ Contraindicaţii:

❖sarcină → Aciclovir, Valaciclovir, Cidofovir, Vidarabina;

❖pentru ceilalţi compuşi nu a fost stabilită siguranţa administrării în sarcină.

➢ Efecte adverse:

❖Aciclovir şi Valaciclovir:

- administrare topică: iritaţie locală, eritem;
- administrare sistemică: greaţă, diaree, cefalee, la Aciclovir → şi erupţii cutanate;
- dozele mari sunt neurotoxice (tremor, delir), nefrotoxice (până la insuficienţă renală);
- la imunodeprimaţi → uneori trombocitopenie fatală, sindrom uremic hemolitic.

964

Alţi inhibitori nucleozidici (continuare)

➢ Efecte adverse (continuare):

❖Penciclovir şi Famciclovir: greaţă, diaree, cefalee, halucinaţii la vârstnici;

❖Ganciclovir şi Valganciclovir: mielosupresie foarte mare (neutropenie, trombocitopenie, mai rar anemie), neurotoxicitate (cefalee, confuzie, tulburări de comportament), rar insuficienţă hepato-renală;

❖Vidarabina: teratogenitate, medulotoxicitate (anemie, leucopenie, trombocitopenie), efecte gastro-intestinale, efecte neurologice (confuzii, mioclonii, convulsii), hepatotoxicitate, nefrotoxicitate, imunosupresie;

❖Idoxuridina: efecte toxice corneene, dermatite alergice de contact;

❖Brivudina: greaţă, diaree, cefalee, dureri abdomnale, creşterea transaminazelor, a bilirubinemiei, proteinurie, glicozurie.

965

Alți inhibitori ai sintezelor de acid nucleic viral Foscarnet

- Reprezentați de:
  - ❖Foscarnet → compus pirofosfat anorganic;
  - ❖Interferoni (Interferon alfa, Interferon beta, Interferon gamma).
- **Foscarnet**
  - ❖Mecanism de acțiune: interacționează direct cu ADN-polimeraza herpes virusurior și revers-transcriptaza HIV prin blocarea reversibilă și necompetitivă a locului de legare pirofosfat a enzimei.
  - ❖Spectrul antiviral: virus herpetic VHS-1 și VHS-2, HIV, varicelo-zosterian, citomegalovirus, virus Epstein-Barr, virus hepatitic B,.
  - ❖Indicații: infecții cu virus herpetic rezistent sau cu virus varicelo-zosterian la Aciclovir; retinită cu citomegalovirus, colite și esofagite cu citomegalovirus.
  - ❖Efecte adverse: nefrotoxicitate (insuficiență renală); tulburări hidro-electrolitice (hipo-/hipercalcemie, hipo-/hiperfosfatemie); ulcerații genitale; neurotoxicitate (cefalee, iritabilitate, halucinații, convulsii).

966

Alți inhibitori ai sintezelor de acid nucleic viral Interferonii

- Sunt un grup de proteine din familia citokinelor, secretate de către celulele sistemului imun în prezența unui virus sau a altui agent declanșator. Produc inhibiția multiplicării virale.
- Tipuri: IFN alfa → leucocitar; IFN beta → fibroblastic (tip I); IFN gamma → interferon imun uman (tip II).
- Mecanism de acțiune: se cuplează cu receptori specifici membranari și activează calea de transducere a semnalului JAK-STAT (tirozinkinaze cu rol central în căile de semnalizare inițiate de citokine).
- Efectele interferonilor:
  - ❖asupra sintezei proteinelor cu rol în replicarea virală: inhibarea transcrierii și inhibarea translației; blocarea glicozilării proteinelor; inhibarea maturării virusului;
  - ❖creșterea expresiei antigenelor majore de histocompatibilitate; proprietăți antiproliferative și producerea "up"-reglării MHC de clasă I; imunomodulator prin efecte stimulatoare sau supresoare ale imunității celulare și umorale.

967

Interferonii - indicații

- hepatite cronice cu virus B: IFN alfa-2a, IFN alfa-2b,
- hepatite cronice cu virus C: IFN alfa-2a, Peg-IFN alfa-2a,Peg-IFN alfa-2b;
- prevenirea diseminării infecției cu herpes zoster la persoane cu neoplazii;
- prevenirea infecției cu citomegalovirus la persoane cu transplant de organe;
- infecții cu papilomavirus; scleroza multiplă, rabie, febră hemoragică;
- sarcom Kaposi la pacienți cu infecție HIV, alte boli maligne (leucemie mieloidă cronică, limfoame, mielom multiplu).

968

Interferonii – efecte adverse

- sindrom pseudogripal la câteva ore după administrare;
- neurotoxicitate (somnolenţă, confuzie, anxietate, tulburări de comportament, tulburări de memorie, tulburări de somn, convulsii);
- mielosupresie (granulocitopenie,trombocitopenie);
- mialgii, rash cutanat, tiroidită autoimună;
- rar: insuficienţă cardiacă, insuficienţă renală, fibroză pulmonară, hepatotoxicitate, retinopatie, formare de anticorpi anti-IFN-alfa-2a.

969

Inhibitori nenucleozidici ai revers-transcriptazei retrovirusurilor

- Reprezentaţi de:
  - Nevirapina;
  - Efavirenz;
  - Delavirdina;
  - Atevirdina;
  - Alfa-anilino-fenil-acetamida.
- Mecanism de acţiune: se leagă alosteric de revers-transcriptază, în afara locului de legare a substratului, generând forme nefuncţionale ale enzimei.
- Spectrul antiviral: selective pe HIV-1.
- Indicaţii: infecţii cu HIV-1 la adulţi (în asociere cu alte antiretrovirale).
- Efecte adverse: rash cutanat, cefalee, greaţă, creşterea transaminazelor.

970

Inhibitori nucleotidici de revers-transcriptază

- Reprezentaţi de: Cidofovir – analog citosinic; Tenofovir – ester al adeninei.
- Cidofovir:
  - Spectrul antiviral: virus herpetic VHS-1 şi VHS-2, varicelo-zosterian, citomegalovirus, papilomavirus, virus poliomielitic, adenovirus, poxvirusuri, virus hepatitic B.
  - Indicaţii: infecţii cu virus herpetic rezistent la Aciclovir; infecţii cu virus varicelo-zosterian; retinită cu citomegalovirus; leziuni papilomatoase cutanate şi laringiene, keratoconjunctivită cu adenovirus.
  - Efecte adverse: nefrotoxicitate, neutropenie, proteinurie.
- Tenofovir:
  - Spectrul antiviral: Tenofovir: HIV-1, HIV-2, alte retrovirusuri, virus hepatitic B. Indicaţii: infecţia HIV.

971

Inhibitori de proteaze retrovirale

- Reprezentaţi de:
  - Saquinavir;
  - Ritonavir;
  - Indinavir;
  - Nelfinavir;
  - Amprenavir;
  - Fosamprenavir;
  - Atazanavir;
  - Lopinavir.
- Mecanism de acţiune: blocarea proteazei HIV, cu împiedicarea desfacerii polipeptidelor virale precursoare.
- Spectrul antiviral: HIV-1 şi HIV-2. Indicaţii: infecţii cu HIV la adulţi şi copii (în asociere cu alte antiretrovirale).

972

Inhibitori de proteaze retrovirale (continuare)

- Efecte adverse:
  - Saquinavir: cefalee, greaţă, dureri abdominale, diaree, febră;
  - Ritonavir: cefalee, greaţă, dureri abdominale, modificări ale gustului, alterarea senzaţiilor tactile, vertij, parestezii periferice şi centrale, creşterea transaminazelor, hipertrigliceridemie;
  - Indinavir: cristalurie prin precipitare în urină şi nefrolitiază, insomnie, dureri faringiene, creşterea transaminazelor şi bilirubinemie, trombocitopenie, căderea părului;
  - Nelfinavir: incontinenţă de materii fecale, diaree, stare de oboseală, intoleranţă la glucide, creşterea colesterolemiei;
  - Amprenavir: cefalee, greaţă, flatulenţă, diaree, lipodistrofii, parestezii periorale.

973

4.3. Inhibitori ai asamblării componentelor virale şi ai eliberării virusului

4.3.1. Inhibitori de neuraminidază

- Sunt analogi ai acidului sialic:
  - Zanamivir;
  - Oseltamivir.
- Mecanism de acţiune:
  - inhibarea puternică şi selectivă a neuraminidazei virale (glicoproteină virală de suprafaţă indispensabilă pentru replicare virală).
- Spectrul antiviral: virusuri gripale tip A şi B.
- Indicaţii: gripă (profilactic sau curativ).
- Efecte adverse: *rare* → greaţă, diaree, cefalee, insomnie, ameţeli.
- Contraindicaţii: insuficienţa renală.

974

5. Chimioterapice antifungice

- **5.1. Poliene:** Amfotericina B*; Natamicina; Nistatin**;
- **5.2. Benzofuranone:** Griseofulvina*;
- **5.3. Azoli:**
  - 5.3.1. Imidazoli: Ketoconazol, Miconazol, Econazol, Clotrimazol; Isoconazol**;
  - 5.3.2. Triazoli: Fluconazol*, Itraconazol*, Voriconazol*; Bifonazol**, Fenticonazol**, Sertaconazol**, Flutrimazol**;
- **5.4. Alilamine:** Terbinafina; Naftifin**;
- **5.5. Alte structuri:** Flucitozina*; Hidroxistilbamidina*; Caspofungina*, Tolnaftat**; Tolciclat**; Haloprogin**; Ciclopirox**; Candicidin**; Acizi graşi (Acidul undecilenic**).

* - numai cu administrare sistemică; ** - numai cu administrare locală

975

5.1. Antifungice poliene
Amfotericina B

- Este un chimioterapic polienic macrolidic, antifungic cu acţiune sistemică, produs de *Streptomyces nodosus.*
- Mecanism de acţiune: efect fungicid prin formare de pori membranari (prin legare de sterolii membranei fungice), ceea ce determină pierderea conţintului celulei.
- Spectrul antifungic → larg: *Candida albicans, Cryptococcus neoformans, Blastomyces dermatidis, Histoplasma capsulatum, Sporotrix schenckii, Coccidioides immitis, Paracoccioides brasiliensis, Aspergillus fumigatus, Penicillium marneffrei.*
- Nu este eficientă pe bacterii, dar e activă pe *Naegleria meningoencephalitis.*
- Rezistenţă: prin scăderea concentraţiei ergosterolului sau prin modificarea membranei fungice.

976

Antifungice poliene
Amfotericina B (continuare)

- Farmacocinetică:
  - absorbţie: slabă după administrare orală;
  - distribuţie largă în organism, străbate greu barierele fiziologice (concentraţii mici în LCR → se administrează intrarahidian în meningite fungice).
- Indicaţii: micoze sistemice, inclusiv în meningite fungice.
- Efecte adverse:
  - imediate (după administrare i.v.): febră, frisoane, spasme musculare, greaţă, cefalee, hipotensiune arterială;
  - tardive: hepatotoxicitate, nefrotoxicitate (acidoză tubulară renală, pierderi de K^+ şi Mg^{2+}), neurotoxicitate după administrare intrarahidiană (convulsii, arahnoidite), anemie.

977

Antifungice poliene

Natamicina

- Este un antifungic cu acțiune sistemică și locală, extras din *Streptomyces natalensis.*
- Spectrul antifungic → larg: levuri, dermatofiți, *Aspergillus, Trichomonas.*
- Indicații:
  - candidoză;
  - trichomoniază;
  - keratită fungică;
  - micoze respiratorii.
- Efecte adverse: greață, vărsături, diaree, iritație locală.

978

Antifungice poliene

Nistatin

- Este un chimioterapic polienic macrolidic, antifungic cu acțiune locală.
- Mecanism de acțiune: efect fungicid prin formare de pori membranari (prin legare de sterolii membranei fungice), ceea ce determină pierderea conținutului celulei.
- Spectrul antifungic → îngust: *Candida albicans, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, Microsporum audouini, Epidermophyton, Tricophyton.* Rezistență: nu a fost descrisă.
- Farmacocinetică:
  - după administrare orală nu realizează concentrații sanguine eficiente terapeutic, după administrare pe piele sau mucoase nu se absoarbe;
  - nu este inactivat în tubul digestiv; se elimină prin fecale nemetabolizat.
- Indicații: micoze cutanate, micoze la nivelul mucoaselor (vaginală, intestinală).
- Este foarte hepatotoxic, de aceea se administrează numai local.

979

5.2. Antifungice benzofuranone

Griseofulvina

- Este o benzofuranonă, antifungic cu acțiune sistemică, obținut din *Penicillium griseofulvum.*
- Mecanism de acțiune: efect fungistatic prin legare de microtubulii care formează fusul mitotic și blochează mitoza fungică (blochează polimerizarea tubulului în microtubuli).
- Rezistență: prin absența sistemului dependent de energie de pătrundere în celulele fungice.
- Spectrul antifungic → îngust: *Microsporum, Epidermophyton, Tricophyton.*
- Farmacocinetică:
  - absorbția crește în prezența grăsimilor;
  - distribuție largă, este depozitată în stratul de cheratină al pielii sau stratul cornos al unghiilor, părului și pielii;
  - eliminare renală sub formă parțial metabolizată.

980

Antifungice benzofuranone
Griseofulvina

- Indicaţii:
  - pilomicoze (durata tratamentului: câteva săptămâni);
  - onicomicoze (ale mâinilor: 3-5 luni, ale picioarelor: 8-12 luni);
  - micoze cutanate (durata tratamentului: câteva săptămâni).
- Efecte adverse:
  - reacţii toxice directe: cefalee, greaţă, vărsături, diaree, hepatotoxicitate, fotosensibilizare, stări confuzive;
  - alergii (rash cutanat, leucopenie);
  - teratogenitate, carcinogeneză;
  - efecte de tip Disulfiram la consumul de alcool.
- Interacţiuni: prin inducţie enzimatică scade acţiunea anticoagulantelor orale şi a anticoncepţionalelor; barbituricele îi scad acţiunea prin inducţie enzimatică.

981

5.3. Antifungice azolice

- Clasificare:
  - **5.3.1. Antifungice imidazolice:**
    - cu administrare sistemică: Ketoconazol, Miconazol, Econazol, Clotrimazol, Isoconazol;
    - cu administrare locală: Ketoconazol, Miconazol, Econazol, Clotrimazol.
  - **5.3.2. Antifungice triazolice:**
    - cu administrare sistemică: Bifonazol, Fenticonazol, Sertaconazol, Flutrimazol;
    - cu administrare locală: Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol.
- Mecanism de acţiune:
  - prin inhibarea C-14alfa-steroldemetilazei este blocată transformarea lanosterolului în ergosterol (steroid esenţial al membranei fungice).

982

Antifungice azolice

- În funcţie de doză, sunt fungicide sau fungistatice.
- Spectrul antifungic → larg:
  - *active pe: Candida (albicans, tropicalis, glabrata, neoformans), Blastomyces dermatidis, Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Paracoccioides brasiliensis, Tricophyton, Malassezia (Microsporum) furfur, Epidermophyton, Corynebacterium minutissium;*
  - *puţin active pe: Aspergillus fumigatus, Spirotrichum schenckii.*
- Miconazol, Econazol şi Clotrimazol sunt active şi pe bacterii G(+).
- Rezistenţa la azoli apare prin multiple mecanisme.
- Sunt inhibitori enzimatici ai metabolizării medicamentelor (ai citocromului P450).
- Pătrund în stratul cornos, unde se păstrează mai multe zile.

983

5.3.1. Antifungice imidazolice
Ketoconazol, Miconazol, Econazol, Clotrimazol, Isoconazol

- Farmacocinetică
  - Ketoconazol :
    - absorbţia creşte la pH acid, dar scade în prezenţa alimentelor, antiacidelor;
    - distribuţia este limitată (nu trece în LCR → este ineficient în meningite fungice, dar atinge concentraţii ridicate în fluidele vaginale);
    - metabolizare hepatică;
    - eliminare preponderent biliară, restul urinar.
- Indicaţii:
  - micoze sistemice;
  - candidoze orofaringiene şi gastro-intestinale;
  - micoze cutanate (Ketoconazol este eficient inclusiv pentru dermatita seboreică, Miconazol şi Econazol sunt eficiente inclusiv pentru bacterii G+), ale mucoaselor, ale părului.
  - Clotrimazol: epidermomicoze, candidoze orofaringiene şi vaginale.

984

Antifungice imidazolice
Ketoconazol, Miconazol, Econazol, Clotrimazol, Isoconazol

- Efecte adverse:
  - Ketoconazol:
    - hepatotoxicitate (este necesară monitorizarea transaminazelor),
    - reacţii alergice,
    - tulburări digestive (greaţă, vărsături, dureri abdominale),
    - ginecomastie, impotenţă, tulburări ale ciclului menstrual (deoarece are efect de inhibare a sintezei de testosteron şi glucocorticoizi).
  - Miconazol, Econazol: eritem local, prurit;
    - Miconazol p.o.: greaţă, diaree,
    - Miconazol iv: dureri anginoase, hiperlipidemie, inhibarea agregării plachetare.
  - Clotrimazol: iritaţie locală, erupţii cutanate.
- Contraindicaţii: sarcină, alăptare, insuficienţă hepatică.

985

Antifungice imidazolice
Ketoconazol, Miconazol, Econazol, Clotrimazol, Isoconazol

- Interacţiuni:
  - Ketoconazol:
    - Creşte concentraţia plasmatică a antidiabeticelor orale, anticoagulantelor orale.
    - Creşte toxicitatea Ciclosporinei, Fenitoinei, Terfenadinei, Astemizolului.
    - Rifampicina îi scade concentraţia plasmatică.
    - Cimetidina, antiacidele îi scad absorbţia.

986

5.3.2. Antifungice triazolice
Bifonazol, Fenticonazol, Sertaconazol, Flutrimazol, Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol

- Farmacocinetică:
  - Absorbția:
    - Fluconazol: nu este influențată de prezența alimentelor / antiacidelor.
    - Itraconazol: absorbția din capsule este favorizată de prezența alimentelor, dar absorbția din soluții este redusă în prezența alimentelor, antiacidelor, antisecretoarelor gastrice.
  - Distribuția: largă în organism, dar Fluconazol realizează concentrații ridicate în LCR, salivă, spută, secreție vaginală, pe când Itraconazol nu realizează concentrații active în LCR.
  - Eliminare: renală.
- Fluconazol nu inhibă citocromul P450.
- Fluconazol nu deprimă sistemul imunitar celular.

987

Antifungice triazolice
Bifonazol, Fenticonazol, Sertaconazol, Flutrimazol, Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol

- Indicații:
  - Fluconazol:
    - meningite cu *Coccidioides* → de elecție;
    - candidoze digestive, vaginale;
    - profilactic pentru a scădea frecvența infecțiilor fungice la persoane imunodeprimate (infecție HIV, transplante medulare).
  - Itraconazol:
    - meningite criptococice;
    - dermatofitoze și onicomicoze → de elecție;
    - infecții cu Aspergillus, Histoplasma, Blastomyces, Sporothrix → de preferat.

988

Antifungice triazolice
Bifonazol, Fenticonazol, Sertaconazol, Flutrimazol, Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol

- Efecte adverse antifungice triazolice:
  - greață, vărsături, cefalee, diaree, dureri abdominale;
  - creșterea transaminazelor;
  - sindrom Stevens Johnson;
  - alopecie;
  - Fluconazol: erupții cutanate;
  - Itraconazol: nevrită periferică.

989

Hormonii mineralocorticoizi

- Excesul de aldosteron determină:
  - hipernatremie;
  - hipokaliemie;
  - creşterea volumului plasmatic;
  - creşterea TA;
  - edeme;
  - alcaloză metabolică hipokaliemică.
- În terapie se folosesc derivaţi de sinteză:
  - Deoxicorticosteron acetat (DOCA);
  - Fludrocortison.
- Indicaţii:
  - Insuficienţă a hormonilor mineralocorticoizi;
  - Fludrocortizon: alternativă în tratamentul hipotensiunii arteriale.
- Fludrocortizon: efecte adverse → retenţie puternică de sodiu.

780

Antagonişti de aldosteron

- Clasificare:
  - **antagonişti competitivi ai receptorilor pentru aldosteron** (blochează Na^+/K^+-ATP-aza din membrana celulelor ţintă):
    - Neselectivi: Spironolactona, Prorenona, Drospirenone;
    - Selectivi: Eplerenone;
  - **antagonişti fiziologici** (acţionează direct asupra transportului de Na^+ în tubii renali): Amilorid, Triamteren.
- Indicaţii:
  - diuretice economisitoare de K^+ (indicate în tratamentul edemelor din IC, HTA, insuficienţa renală, ciroza hepatică);
  - hiperaldosteronism primar şi secundar;
  - Spironolactona: IC congestivă;
  - Drospirenone: contraceptiv oral.
- Efectele farmacodinamice, efectele adverse şi contraindicaţiile sunt prezentate la capitolul "Diuretice şi antidiuretice".

781

5.2. Hormonii glucocorticoizi

- Clasificare:
  - **Glucocorticoizi naturali**:
    - Cortizon;
    - Hidrocortizon.
  - **Glucocorticoizi de sinteză**:
    - cu durată scurtă / medie de acţiune: Hidrocortizon (acetat sau hemisuccinat), Prednison, Prednisolon, Metilprednisolone, Meprednison;
    - cu durată medie de acţiune: Triamcinolon, Parametazon, Fluprednisolon;
    - cu durată lungă de acţiune: Betametazon, Dexametazon.
- Administrare: p.o., spray, parenteral, soluţii topice, unguent.

782

5.4. Antifungice alilamine

Terbinafina, Naftifin

- Reprezentați de:
  - Terbinafina – cu administrare sistemică sau locală,
  - Naftifin – cu administrare locală.
- Mecanism de acțiune: inhibă sinteza ergosterolului fungic prin inhibarea scualen-2,3-epoxidaza fungică. Efect fungicid față de dermatofiți, fungistatic față de *Candida*.
- Spectrul antifungic → relativ larg: foarte active pe dermatofiți, puțin active față de *Candida*.
- Farmacocinetică Terbinafină:
  - după administrare orală, se absoarbe usor;
  - efect intens al primului pasaj;
  - distribuție preferențială, cu acumulare în piele, sebum, sudoare, unghii;
  - metabolizare hepatică și eliminare renală.

990

Antifungice alilamine
Terbinafina, Naftifin

- Indicații: dermatofiții, pitiriazis verzicolor, candidoze cutanate.
- Eficiență mai mare decât Griseofulvina în onicomicoze (tratament 12 săptămâni).
- Efecte adverse Terbinafină:
  - tulburări gastro-intestinale, cefalee, erupții cutanate;
  - rar: hepatotoxicitate, neutropenie severă, sindrom Stevens Johnson, necroză toxică epidermică.

991

5.5. Antifungice cu alte structuri

- Clasificare:
  - Cu administrare sistemică: Flucitozina, Hidroxistilbamidina, Ciclopiroxolamina, Caspofungina;
  - Cu administrare locală: Tolnaftat, Tolciclat, Haloprogin, Ciclopirox, Candicidin, Acidul undecilenic.
- Mecanism de acțiune:
  - Flucitozină: după pătrundere în celula fungică, are loc dezaminarea flucitozinei la 5-fluorouracil, care funcționează, apoi, ca antimetabolit.
  - cele cu administrare locală: sunt toxice pentru membrana fungilor.

992

Antifungice cu alte structuri (continuare)

- Spectrul antifungic:
  - Flucitozina: majoritatea tulpinilor de *Cryptococcus neoformans*, o parte a tulpinilor de *Candida, Aspergillus, Clodosporium* și *Phialophora;*
  - Tolnaftat și Tolciclat: dermatofiți, *Malassezia furfur;*
  - Haloprogin și Ciclopirox : dermatofiți, Candida, *Malassezia furfur.*
- Rezistența la Flucitozină este mediată prin alterarea metabolismului Flucitozinei.
- Farmacocinetică :
  - Flucitozina absorbție rapidă și bună după aministrare orală; se leagă puțin de proteinele plasmatice; se distribuie în toate lichidele organismului, atinge concentrații terapeutice în LCR; eliminare: renală (80% sub formă nemetabolizată).
  - Ciclopirox: pătrunde prin epiderm în derm, în foliculii piloși și în glande sebacee.

993

Antifungice cu alte structuri (continuare)

- Indicații:
  - Flucitozina: candidoze, criptococoze, aspergiloze, cromoblastomicoze.
  - Tolnaftat, Tolciclat: dermatofiții, psoriazis, dermatoze cronice ale scalpului, onicomicoze.
  - Haloprogin, Ciclopirox: dermatofiții, pitiriazis.
- Efecte adverse Flucitozină:
  - medulotoxicitate: anemie, leucopenie, trombocitopenie (cel mai frecvent);
  - gastro-intestinale: greață, vărsături, enterocolite toxice;
  - hepatotoxicitate (creșteri ale transaminazelor serice și ale fosfatazei alcaline);
  - rash cutanat.

994

6. Chimioterapice antiparazitare
Indicaţii

- **6.1. Tratamentul infecţiilor cu protozoare:**
- 6.1.1. Amoebiază:
  - derivaţi de dicloroacetamidă: Diloxanid-furoat, Iodochinol;
  - nitroimidazoli: Metronidazol, Tinidazol, Ornidazol, Secondizole;
  - alte structuri: Emetină, Dihidroemetină, Paromomicină, Clorchinaldol, Cliochinol, Diiodohidroxichinolina, Clorochina.
- 6.1.2. Leishmanioză:
  - Pentamidina;
  - Stibogluconat de sodiu;
  - Meglumine antimoniate;
  - alte structuri: Amphotericin B, Metronidazol, Cicloguanil embonat, Dehidroemetin-resinat, Allopurinol singur sau în combinaţie cu Stibogluconat de sodiu.

995

Chimioterapice antiparazitare
Indicaţii (continuare)

- 6.1.3. Malarie:
  - 4-aminochinoline: Clorochina; Hidroxiclorochina; Amodiachina;
  - Chinoline-metanoli: Chinina; Meflochina;
  - Fenantrilcarbinol: Halofantrina;
  - Diaminopirimidine: Pirimetamina;
  - 8-aminochinoline: Primaquine
  - Derivaţi de biguanidă: Proguanil
  - Compuşi din plante: Artemisinin, Artemether, Artesunate.
- 6.1.4. Pneumocistoză: Atovaquone.
- 6.1.5. Toxoplasmoză:
  - Sulfonamide + Pirimetamina → de elecţie,
  - Spiramicina, Azitromicina, Cotrimoxazol, Pentamidina.
- 6.1.6. Trichomoniază:
  - nitroimidazoli: Metronidazol, Tinidazol, Ornidazol, Secondizole.

996

Chimioterapice antiparazitare
Indicaţii (continuare)

- 6.1.7. Tripanosomiază:
  - diamide aromatice: Pentamidina, Stilbamidin, Propamidin;
  - Melarsaprol;
  - alte structuri: Alfa-difluoro-metil-ornitina, Nifurtimox, Suramina.
- **6.2. Tratamentul infecţiilor cu helminţi (Helmintiaze):**
  - derivaţi de benzimidazol: Albendazol, Mebendazol, Tiabendazol;
  - alte structuri: Bithionol, Citrat de dietilcarbamazină, Emetină, Ivermectin, Levamisol, Metrifonat, Niclosamide, Oxamniquine, Oxantel, Paromomicina, Piperazina, Praziquantel, Pyrantel, Quinacrina, Suramina, Tetracloretilenul.

997

6.1. Tratamentul infecţiilor cu protozoare
6.1.1. Tratamentul amoebiazelor

- Tratamentul amoebiazei:
  - intestinală:
    - derivaţi de dicloroacetamidă: Diloxanid-furoat, Iodochinolul;
    - nitroimidazoli: Metronidazol, Tinidazol, Ornidazol, Secondizole;
    - alte structuri: Emetină, Dihidroemetină, Paromomicină, Clorchinaldol, Cliochinol, Diiodohidroxichinolina, Clorochina.
  - abcese hepatice cu amoebe:
    - de elecţie → Derivaţi de dicloroacetamidă, Nitroimidazoli;
    - alternative → Emetină, Dihidroemetină, Clorochina.
  - amebome sau infecţii extraintestinale:
    - de elecţie → Derivaţi de dicloroacetamidă, Nitroimidazoli;
    - alternative → Emetină, Dihidroemetină.

998

Tratamentul amoebiazelor
Derivaţi de dicloroacetamidă

- **Diloxanid-furoat**
  - Este amoebicid pe chisturile amoebiene.
  - Indicaţii: amoebiaze intestinale asimptomatice – de elecţie.
  - Farmacocinetică: la nivelul intestinului este hidrolizat în diloxanidă (90% se absoarbe rapid, este inactivată hepatic prin glicuronoconjugare, se elimină prin urină) şi acid furoic inactiv. Fracţiunea de 10% rămasă în intestin reprezintă fracţiunea activă.
  - Efecte adverse: flatulenţă, crampe abdominale, rash.
  - Contraindicaţii: sarcină, copii sub 2 ani.

999

Tratamentul amoebiazelor
Derivaţi de dicloroacetamidă (continuare)

- **Iodochinol**
  - Este activ doar pe protozoarele din lumenul intestinal, nu şi din peretele intestinal / alte ţesuturi.
  - Indicaţii: amoebiaze intestinale asimptomatice – ca alternativă.
  - Farmacocinetică: 90% din substanţă rămâne în intestin. Fracţiunea de 10% care se absoarbe este inactivată hepatic (glicuronoconjugare), se elimină prin urină.
  - Efecte adverse:
    - neurotoxicitate (atrofie de nerv optic, scăderea acuităţii vizuale, neuropatie periferică, uneori leziuni neurologice ireversibile);
    - diaree, anorexie, greaţă, vărsături, gastrite, disconfort abdominal, prurit perianal;
    - cefalee, rash cutanat, creşterea de volum a glandei tiroide, iodism (erupţii cutanate, urticarie, febră, prurit).
  - Contraindicaţii: diarei nespecifice. Precauţii în neuropatie optică, leziuni retiniene, afectare a funcţiei tiroidiene, sau hepatice.

1000

Tratamentul amoebiazelor
Nitroimidazoli: Metronidazol, Tinidazol, Ornidazol, Secondizole

- Mecanism de acțiune:
  - Metronidazol este promedicament care se activează prin reducerea grupării nitro de către ferodoxină, sub acțiunea bacteriilor anaerobe sau a protozoarelor sensibile → compușii care rezultă reacționează cu diferite macromolecule din interiorul bacteriilor sau protozoarelor → efect "-cid".
  - În dracunculiaze Metronidazol are și acțiune antiinflamatoare.
- Spectrul de activitate: larg
  - protozoare anaerobe: *Entamoeba histolytica* (trofozoiți, nu și chiști), *Trichomonas vaginalis, Giardia lamblia*;
  - bacili G(-) anaerobi: *Bacteroides, H. pylori*,
  - coci G(-) anaerobi: *Peptostreptococcus*, clostridii.

1001

Tratamentul amoebiazelor
Nitroimidazoli: Metronidazol, Tinidazol, Ornidazol, Secondizole

- Farmacocinetică:
  - Absorbție rapidă după administrare orală.
  - Legare de proteinele plasmatice: redusă.
  - Distribuție largă în țesuturi (perete intestinal, LCR, creier, bilă, fluid vaginal și seminal, alveola osoasă, abcese hepatice, salivă). Trece în lapte.
  - Metabolizare hepatică. Eliminare renală.
  - Este inhibitor enzimatic al metabolizării medicamentelor.
- Indicații:
  - amoebiază intestinală și extraintestinală, trichomoniază → de elecție;
  - giardioză, infecții cu anaerobi cu diferite localizări, diaree prin *Clostridium difficile*, balantidiaze, infecții cu *Gardenella vaginalis*, infecții cu fusobacterii → ca alternativă.

1002

Tratamentul amoebiazelor
Nitroimidazoli: Metronidazol, Tinidazol, Ornidazol, Secondizole

- Efecte adverse:
  - "gust metalic", glosite, candidoze orale, greață, vărsături, cefalee, diaree;
  - colorarea urinii în roșu-brun;
  - efecte de tip disulfiram;
  - parestezii, nevrită periferică, ataxie, tulburări mentale, convulsii, neuropatie periferică;
  - pancreatită, leucopenie; efecte mutagene, carcinogene.
- Contraindicații: sarcină, alăptare, copii mici.
- Prudență în disfuncții hepatice severe, afecțiuni organice ale creierului, discrazii sanguine.
- Interacțiuni: potențează efectele anticoagulantelor orale cumarinice; Metronidazolul crește toxicitatea litiului; Fenitoin și Fenobarbital accelerează eliminarea Metronidazolului; Cimetidina scade clearance-ul plasmatic al Metronidazolului.

1003

Tratamentul amoebiazelor
Alţi compuşi indicaţi în amoebiaze

➢ **Emetină, Dihidroemetină**

- ❖ Mecanism de acţiune: inhibarea ireversibilă a sintezelor proteinelor bacterine prin inhibarea ARN ribozomal mesager (sintezele de ADN sunt blocate secundar) → efect numai asupra trofozoiţilor. Emetina blochează şi receptorii adrenergici şi colinergici.
- ❖ Spectrul de activitate: amoebe, *Fasciola hepatica*.
- ❖ Farmacocinetică: prezintă proprietăţi cumulative (se depozitează în ficat, rinichi, plămâni), eliminare renală lentă (detectate în urină după 1-2 luni).
- ❖ Indicaţii: dizenterie amoebiană, amoebiază hepatică.
- ❖ Efecte adverse: durere, abcese sterile la locul injectării; greaţă, vărsături, diaree; toxicitate renală, hepatică; toxicitate pe musculatura striată (oboseală musculară, tremor); toxicitate miocardică (aritmii atrio-ventriculare, durere precordială, IC congestivă).
- ❖ Contraindicaţii: sarcină, afecţiuni cardiace, polineuropatii.

1004

Tratamentul amoebiazelor
Alţi compuşi indicaţi în amoebiaze

➢ **Paromomicina**

- ❖ Este chimioterapic aminoglicozidic.
- ❖ Mecanism de acţiune:
  - direct: lezarea membranelor celulare ale paraziţilor, cu pierderea consecutivă de constituenţi intestinali;
  - indirect: acţiune antibacteriană prin inhibarea sintezelor proteinelor bacteriene.
- ❖ Spectrul de activitate: amoebe, *Taenia*, *Leishmania*, *Criptosporium*, bacterii.
- ❖ Farmacocinetică: nu se absoarbe de la nivelul tractului gastro-intestinal, excreţie biliară şi renală.
- ❖ Indicaţii: amoebiază intestinală; teniază; leishmanioze cutanate; diaree criptosporidială la pacienţi cu SIDA.
- ❖ Efecte adverse: tulburări gastro-intestinale.
- ❖ Contraindicaţii: insuficienţa renală.

1005

6.1.2. Tratamentul leishmaniozelor
Pentamidina

➢ Este o diamidină aromatică.

➢ Mecanism de acţiune: necunoscut (probabil interferă cu sintezele de ADN, ARN, fosfolipide şi proteine).

➢ Spectru antiprotozoaric larg.

➢ Farmacocinetică: nu se absoarbe de la nivelul tractului gastro-intestinal. Nu traversează bariera hemato-encefalică, dar traversează bariera feto-placentară. Este excretată nemodificată în urină (detectate în urină după 8 săptămâni).

➢ Indicaţii:

- ❖ leishmanioze; tripanosomiaze; pneumocistoze;
- ❖ ca alternativă → în blastomicoze.

➢ Contraindicaţii: hipo- sau hipertensiune arterială, diabet zaharat, malnutriţie, anemie, trombocitopenie, disfuncţie renală, hepatică sau cardiacă.

1006

Tratamentul leishmaniozelor

Pentamidina (continuare)

- Efecte adverse:
  - durere, abcese sterile la locul injectării;
  - mai puţin frecvente: rash, gust metalic, simptome gastro-intestinale, neutropenie, teste funcţionale hepatice anormale, scăderea nivelului plasmatic al folatului, hiperkaliemie, hipocalcemie;
  - hipoglicemie (uneori nemanifestă clinic), dar, tardiv, pot apărea hiperglicemie, hiponatremie, nefrotoxicitate;
  - hipotensiune arterială severă;
  - rar: anemie megaloblasică, pancreatită acută, trombocitopenie, purpură trombocitopenică, necrolize epidermice toxice, hiperkaliemie, nefro- şi neurotoxicitate;
  - risc fetal datorită hipoglicemiei, hipotensiunii arteriale, aritmiilor;
  - legate de administrarea prin inhalaţie: tuse, laringite, dispnee, bronhospasm, raluri.

1007

Tratamentul leishmaniozelor

- **Stibogluconat de sodiu**
  - Prezintă proprietăţi cumulative.
  - Indicaţii: leishmanioză viscerală.
  - Efecte adverse: simptome gastro-intestinale, febră, rash, anemie hemolitică, hepatotoxicitate, nefrotoxicitate, cardiotoxicitate.
- **Meglumine antimoniate**
  - Indicaţii: leishmanioză viscerală.
- **Alte medicamente indicate în leishmanioze:**
  - Amfotericina B;
  - Metronidazol;
  - Cicloguanil embonat;
  - Dehidroemetin-resinat;
  - Allopurinol singur sau în combinaţie cu Stibogluconat de sodiu.

1008

6.1.3. Tratamentul malariei

Clasificare după acţiunea pe diferite faze ale ciclului de viaţă

- **Schizonticide sanguine** → utile pentru tratamentul crizelor acute:
  - 4-aminochinoline: Clorochina; Hidroxiclorochina; Amodiachina;
  - Chinoline-metanoli: Chinina; Meflochina;
  - Fenantrilcarbinol: Halofantrina;
  - Diaminopirimidine: Pirimetamina;
  - Compuşi din plante: Artemisinin, Artemether, Artesunate.
- **Schizonticide tisulare** → efect de eradicare: Primaquine
- **Gametocide** → utile pentru prevenirea transmiterii infecţiei
  - 8-aminochinoline: Primaquine
  - Derivaţi de biguanidă: Proguanil
  - Diaminopirimidine: Pirimetamina
- **Sporonticide** → utile pentru profilaxia crizelor acute
  - Cloroguanide;
  - 8-aminochinoline: Primaquine;
  - Diaminopirimidine: Pirimetamina;
  - Derivaţi de biguanidă: Proguanil.

1009

Tratamentul malariei
4-aminochinoline: Clorochina; Hidroxiclorochina; Amodiachina

- Mecanisme de acţiune:
  - antireumatismal: stabilizare lizozomală, imunosupresie,
  - antimalaric: nu e clar elucidat (blochează sintezele enzimatice ale ADN şi ARN din celulele de protozoare şi din celulele de mamifere) → acţiune schizonticidă sanguină asupra celor 4 specii de plasmodii, antiprotozoaric faţă de *Entamoeba histolytica*.
- Rezistenţă încrucişată mediată cromosomal.
- Farmacocinetică: se absoarbe rapid din tubul digestiv; se leagă în proporţie medie de proteinele plasmatice; are un volum de distribuţie aparent larg, din ţesuturile tisulare este eliberat lent; concentraţia în eritrocite este de 10-20 de ori mai mare decât cea plasmatică, în eritrocitele parazitate de 25 de ori mai mare; traversează placenta, dar greu bariera hemato-encefalică; metabolizare: hepatică (unii metaboliţi sunt activi); eliminare: renală.

1010

Tratamentul malariei
4-aminochinoline: Clorochina; Hidroxiclorochina; Amodiachina

- Indicaţii:
  - malarie: atacuri acute, chimioprofilaxie;
  - Clorochina, Hidroxiclorochina: amibiaze; boli autoimune (artrita reumatoidă, lupus eritematos sistemic etc).
- Efecte adverse:
  - simptome gastro-intestinale, cefalee, prurit, anorexie, voalarea vederii, urticarie;
  - altele: hipoacuzie, confuzii, psihoze, convulsii; discrazii sanguine; reacţii cutanate; alopecie, rărirea părului; hipotensiune arterială; modificări pe ECG (modificări ale undei T, lărgirea complexului QRS).
- Contraindicaţii: psoriazis, porfirie, anomalii retiniene şi alte tulburări oftalmologice, hepatite cronice, disfuncţie hepatică, alcoolism, boli hematologice, boli neurologice.

1011

Tratamentul malariei
Chinoline-metanoli: Chinina; Meflochina

- Mecanisme de acţiune:
  - antimalaric: acţiune schizonticidă sanguină faţă de *Plasmodium falciparum* şi *vivax*.
  - efecte chinidin-like la nivelul cordului.
- Farmacocinetică:
  - se absoarbe rapid din tubul digestiv;
  - se leagă foarte puternic de proteinele plasmatice;
  - se distribuie extensiv în ţesuturi, inclusiv în SNC, se concentrează în eritrocite;
  - trece prin placentă, traversează greu bariera hemato-encefalică;
  - metabolizare: hepatică (unii metaboliţi sunt activi);
  - eliminare: biliară.
- Indicaţii: malarie: atacuri acute, chimioprofilaxie.

1012

Tratamentul malariei
Chinoline-metanoli: Chinina; Meflochina

- Efecte adverse:
  - la dozele profilactice: efecte minore tranzitorii;
  - la dozele de tratament: simptome gastro-intestinale, stare de oboseală (mialgii); simptome neuro-psihice (cefalee, ameţeli, insomnie, agitaţie, tinitusuri, depresie, confuzie, tulburări vizuale, psihoze acute, epilepsie); simptome de tip chinidin-like; prurit, rash cutanat, alopecie.
- Contraindicaţii:
  - epilepsie;
  - boli psihice;
  - aritmii;
  - sarcină, alăptare, sugari.
- Meflochina nu se administrează în acelaşi timp cu Chinina, Chinidina sau Halofantrina.

1013

Tratamentul malariei
Fenantrilcarbinol: Halofantrina

- Este schizonticid pentru toate cele 4 specii de plasmodii.
- Indicaţii: malarie → atacuri acute.
- Efecte adverse: dureri abdominale, diaree, tuse, rash, prurit
  - dependent de doză: prelungirea intervalului QT şi PR, rar tahicardie ventriculară, hemoliză intravasculară, sincope.
- Contraindicaţii: bolnavi cu QT prelungit.

1014

Tratamentul malariei
Derivaţi de biguanidă: Proguanil

- Mecanism de acţiune: inhibitor de dihidrofolat-reductază.
- Farmacodinamie: antimalaric schizonticid tisular faţă de *Plasmodium falciparum,* schizonticid hematic, sporonticid şi gametocid pentru toate cele 4 specii de plasmodii.
- Rezistenţă: apare rapid.
- Famacocinetică:
  - se absoarbe lent din tubul digestiv;
  - se leagă în proporţie medie de proteinele plasmatice; se concentrează în eritrocite;
  - metabolizare: hepatică (un metabolit este activ); eliminare: renală.
- Indicaţii: malarie → atacuri acute, chimioprofilaxie;
- Efecte adverse: simptome gastro-intestinale, leucopenie.

1015

Tratamentul malariei
Diaminopirimidine: Pirimetamina

- Mecanism de acţiune: inhibitor de dihidrofolat-reductază.
- Rezistenţă: în urma mutaţiilor.
- Farmacodinamie: - antimalaric schizonticid hepatic faţă de *Plasmodium falciparum* şi *vivax*, schizonticid hematic şi gametocid pentru toate cele 4 specii de plasmodii;
  - eficient faţă de *Toxoplasma gondii.*
- Famacocinetică: se absoarbe lent din tubul digestiv; se leagă în proporţie medie de proteinele plasmatice; se concentrează în eritrocite; eliminare: renală; se elimină şi prin lapte.
- Indicaţii: - malarie: atacuri acute, chimioprofilaxie;
  - toxoplasmoză.
- Efecte adverse: simptome gastro-intestinale, rash cutanat, durere, ulceraţii bucale, alopecie. La doze mari: anemie megaloblastică, agranulocitoză, trombocitopenie, glosite atrofice, iritaţie gastrică, simptome neurologice, teratogenitate.
- Contraindicaţii: disfuncţii renale, hepatice, sarcină.

1016

Tratamentul malariei
8-aminochinoline: Primaquine

- Mecanism de acţiune: unii dintre metaboliţi (chinolin-chinonici) au acţiune antioxidantă.
- Farmacodinamie: - antimalaric activ pe stadiile hepatice (hipnozoiţi şi schizonţi) ai *Plasmodium vivax* şi *ovale,* activ pe stadiile primare extraeritrocitare ale *Plasmodium falciparum,* puternic gametocid pentru toate cele 4 specii de plasmodii;
  - la doze crescute: medulosupresie.
- Famacocinetică: se absoarbe încet, dar complet din tubul digestiv; se distribuie bine în ţesuturi, dar se leagă slab tisular; metabolizare: hepatică (metabolit activ: carboxiprimachina); eliminare: renală.
- Indicaţii: - malarie: atacuri acute, chimioprofilaxie;
  - pneumonie cu *Pneumocystis carinii.*
- Efecte adverse: simptome gastro-intestinale, cefalee, anemie hemolitică (la cei cu deficit în G_6PD sau al căii pentozo-fosfaţilor), methemoglobinemie la doze mari, leucopenie, foarte rar, agranulocitoză.
- Contraindicaţii: granulocitopenii, deficit în G_6PD, sarcină, hipotensiune arterială.

1017

Tratamentul malariei
Compuşi din plante: Artemisinin, Artemether, Artesunate

- Efect schizonticid sanguin pentru toate cele 4 tipuri de plasmodii.
- Indicaţii: forme cerebrale de malarie.
- Efecte adverse: durere abdominală, diaree, embriotoxicitate, supresie medulară, neurotoxicitate.
- Contraindicaţii: sarcină.

1018

Hormonii glucocorticoizi: efecte biologice

- Acţiuni asupra metabolismelor glucidic, lipidic şi protidic:
  - Metabolism glucidic:
    - cresc gliconeogeneza din proteine;
    - cresc depunerea de glicogen în ficat;
    - cresc glicemia;
    - scad utilizarea glucozei la periferie.
  - Metabolism lipidic:
    - acţiunea permisivă pentru eliberarea acizilor graşi din ţesutul adipos de către catecolamine;
    - cresc mobilizarea lipidelor → modifică repartiţia ţesutului adipos.
  - Metabolism proteic:
    - cresc ureogeneza;
    - cresc eliminarea de azot.
  - Scad afinitatea insulinei pentru receptorii insulinici.

783

Hormonii glucocorticoizi: efecte biologice

- Acţiuni asupra metabolismului hidro-electrolitic:
  - cresc retenţia de Na^+ şi eliminarea de K^+, cu alcaloză hipokaliemică;
  - reglează canalele pentru eliminarea apei;
  - cresc eliminarea renală şi scad resorbţia intestinală de Ca^{2+}.
- Efecte antiinflamatoare şi imunonosupresoare:
  - cresc sinteza de macrocortină şi lipocortină cu inhibarea fosfolipazei A_2 → inhibă limfocitele, LTB_4, alte LT, prostaglandinele, prostaciclinele, tromboxanii (efecte asupra procesului inflamator);
  - scad eozinofilele şi limfocitele circulante, în special LyT;
  - provoacă involuţia timusului şi a ganglionilor limfatici.
- Alte efecte: euforie; modificări de comportament; scad pragul pentru convulsii.

784

Hormonii glucocorticoizi: indicaţii

- **Terapie de substituţie:**
  - boala Addison, insuficienţa hipofizară, sindrom adrenogenital.
- **Terapie cu doze mari, suprafiziologice, în:**
  - colagenoze: poliartrită reumatoidă, reumatism articular acut, polimiozită, lupus eritematos, colită ulceroasă, periarterită nodoasă, artrite temporale etc;
  - afecţiuni alergice: reacţii alergice la medicamente, dermatite de contact, edem angioneurotic, rinite alergice, urticarie, şoc anafilactic etc;
  - boli oculare: uveite acute, conjunctivite alergice, choroidite, nevrite optice;
  - boli gastro-intestinale: boli inflamatorii intestinale, necroze hepatice subacute;
  - boli renale: sindrom nefrotic;

785

6.2. Tratamentul helmintiazelor
Derivaţi de benzimidazol: Albendazol, Mebendazol, Tiabendazol

- Mecanism de acţiune: este captat de paraziţii sensibili, pe care îi omoară prin inhibarea fumarat-reductazei mitocondriale, inhibarea transportului glucozei şi decuplarea fosforilării oxidative, inhibarea polimerizării microtubulilor, prin legare de beta-tubulină.
- Farmacodinamie: antihelmintic cu spectru larg (*Ascaris lumbricoides, Enterobius vermicularis, Trichuris trichuria, Ancylostoma duodenale, Echinococcus granulossus, Taenia saginata* şi solium).
- Famacocinetică:
  - absorbţie:
    - Albendazol → redusă, dar crescută de prezenţa alimentelor,
    - Mebendazol → variabilă, neinfluenţată de prezenţa alimentelor,
    - Tiabendazol → rapidă;
  - metabolizare: hepatică; eliminare: renală.

1019

Tratamentul helmintiazelor
Derivaţi de benzimidazol: Albendazol, Mebendazol, Tiabendazol

- Indicaţii: ascaridioze, trichuriaze, ancylostomiaze şi oxiuroze, strongiloidoze, boala hidatică, neurcisticercoze, alte infecţii (capilariozele intestinale, trichinoze, opisthorchiaze, clonorchiaze, toxocariaze, infecţii cu *Larva cutaneous migrans*).
- Efecte adverse:
  - Albendazol → cefalee, dureri epigastrice, greaţă, diaree;
  - în tratament îndelungat: leucopenie, creşterea transaminazelor, erupţii cutanate;
  - Mebendazol → la doze terapeutice: crampe abdominale, diaree;
  - Tiabendazol → greaţă, diaree, anorexie, somnolenţă, cristalurie, leucopenie; rar: tulburări de vedere, erupţii cutanate, tinitusuri, hiperglicemie, creşterea transaminazelor.
- Contraindicaţii: insuficienţă hepatică, sarcină.

1020

Tratamentul pneumocistozei
Atovaquone

- Mecanism de acţiune: nu este pe deplin cunoscut.
- Farmacodinamie: *Pneumocystis carinii, Plasmodium falciparum* şi *vivax, Toxoplasma gondii.*
- Famacocinetică: absorbţie: redusă, dar crescută de prezenţa grăsimilor; se leagă foarte puternic de proteinele plasmatice; prezintă circuit entero-hepatic; eliminare: biliară.
- Indicaţii:
  - alternativă în tratamentul şi profilaxia pneumoniei cu *Pneumocystis carinii* la pacienţi cu SIDA;
  - alternativă în tratamentul malariei multirezistente cu *Plasmodium falciparum* (în asociere cu Proguanil);
  - toxoplasmoză la pacienţi imunocompromişi.
- Efecte adverse: febră, rash; rar: tuse, greaţă, vărsături, diaree, cefalee, insomnie.
- Contraindicaţii: tulburări gastro-intestinale.

1021

7. Chimioterapice antitumorale

- **Chimioterapice antitumorale** (antineoplazice) sunt medicamente toxice pentru celulele tumorale prin inhibarea sintezei materialului genetic sau prin distrugere ireversibilă a ADN-ului, ceea ce are drept rezultat reducerea volumului tumoral, ameliorarea stării clinice, prelungirea supravieţuirii sau vindecarea bolnavilor cu afecţiuni neoplazice.
- Chimioterapia antitumorală este măsură curativă în:
  - cancerul testicular;
  - limfomul histiocitar difuz, boala Hodgkin, limfom Burkitt;
  - coriocarcinom;
  - unele tipuri de tumori la copil;
  - leucemie limfoblastică acută;
  - tumoră Wilms;
  - rabdomiosarcom embrionar.

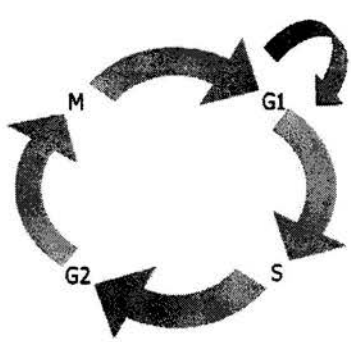
1022

Chimioterapice antitumorale

- Chimioterapice antitumorale: majoritatea sunt toxice în special pentru celulele tumorale. Unele sunt toxice atât pentru celulele normale, cât şi pentru cele tumorale. Există şi neoplazii rezistente la chimioterapicele antitumorale (de ex., neoplasm pulmonar).
- Administrarea înaintea intervenţiei chirurgicale poate creşte proporţia vindecărilor (de ex., sarcom osteogen).
- Rezistenţa la chimioterapia antitumorală:
  - Rezistenţă primară
  - Rezistenţă secundară (câştigată): amplificarea sau expresia crescută a uneia sau mai multor gene oncogene; fenotipuri rezistente la mai multe medicaţii (adesea asociată cu creşterea expresiei unei gene normale pentru codificarea glicoproteinei P); alte mecanisme de rezistenţă (implică supraexpresia unei proteine MRP a unei superfamilii de transportori transmembranari); modificări calitative ale topoisomerazei II.

1023

Fazele ciclului celular



- G1 – faza de presinteză a ADN (sinteza enzimelor necesare formării ADN)
- S – faza de sinteză a ADN-ului
- G2 – faza de premitoză (sinteza componentelor necesare mitozei)
- M – faza de mitoză
- G0 – faza de repaus celular.

1024

Efecte adverse comune chimioterapicelor antineoplazice

- Tulburări digestive: greaţă, vărsături, sângerări gastro-intestinale, ulceraţii;
- mielosupresie;
- alopecie;
- nefrotoxicitate;
- teratogenitate;
- imunosupresie;
- unele pot fi carcinogene (de exemplu, Dietilstilbestrol).

1025

7.1. Chimioterapice antitumorale cu acţiune specifică asupra ciclului celular (CCS)

- Acţionează într-o anumită fază a ciclului celular.
- Clasificare:
  - **7.1.1. Antimetaboliţi**:
    - Analogi structurali ai acidului folic: Metotrexat;
    - Analogi purinici: Mercaptopurina, Azatioprina, Thioguanina, Pentostatin, Fludarabine, Cladribine;
    - Analogi pirimidinici: 5-Fluorouracil, Floxuridina, Azacitidina, Citarabina, Capecitabine, Gemcitabine.
  - **7.1.2. Chimioterapice antitumorale peptidice**: Bleomicină.
  - **7.1.3. Alcaloizi podofilotoxinici**: Etoposid (VP-16), Teniposid (VM-26).
  - **7.1.4. Alcaloizi din grupul Vinca**: Vincristine, Vinblastine, Vinorelbine.
  - **7.1.5. Taxani**: Paclitaxel, Docetaxel.

1026

7.1.1. Antimetaboliţi

- Au structură similară compuşilor naturali (vitamine, aminoacizi, nucleozide), de aceea pot competiţiona pentru situsurile active ale unor enzime sau receptori.
- Mecanism de acţiune: inhibă sinteza precursorilor nucleotidici purinici (guanina, purina) sau pirimidinici (uracil) sau intră în competiţie cu aceştia în sinteza de acizi nucleici.

1027

Analogi structurali ai acidului folic
Metotrexat

- Mecanisme de acţiune:
  - antagonist al acidului folic (se leagă la situsul catalitic activ al dihidrofolat-reductazei şi inhibă proliferarea clonală a celulelor preT şi preB).
  - la doze mici inhibă chemotactismul PMN prin inhibarea aminoimidazolcarboxamida transformilazei şi timidilat sintetazei.
- Efectul apare după 3-6 săptămâni de tratament şi este maxim la 3-4 luni de tratament.
- Farmacocinetică:
  - Peste 90% din doza administrată este excretată în urină în 12 ore.
  - Nu se metabolizează.
  - Nu traversează bariera hemato-encefalică (se administrează intrarahidian în leucemiile cerebrale).

1028

Analogi structurali ai acidului folic
Metotrexat – indicaţii, contraindicaţii

- Indicaţii:
  - poliartrita reumatoidă severă;
  - astm bronşic sever;
  - psoriazis şi artrite psoriazice;
  - polimiozite, dermatomiozite;
  - leucemii acute limfoblastice şi nelimfoblastice la adulţi şi copii, boală Hodgkin;
  - neoplazii în stadii avansate de evoluţie (cancer mamar, ovarian, placentar, pulmonar, epidermoid al regiunii capului şi gâtului);
  - în scop abortiv în asociere cu o prostaglandină.
- Contraindicaţii:
  - absolute: insuficienţă renală, sarcină;
  - relative: stare de denutriţie, caşexie, infecţii severe, anemii, pancitopenii, hipoproteinemii, insuficienţe hepatice, stări postoperatorii, alăptare.

1029

Metotrexat – efecte adverse, interacţiuni

- Efecte adverse:
  - tulburări gastro-intestinale (diaree, stomatite);
  - medulotoxicitate (cu pancitopenie);
  - anemie hemolitică autoimună;
  - fibroze hepatice;
  - pneumonii prin mecanisme imunologice;
  - tulburări neuropsihice, accidente hemoragice cerebrale (în administrări intrarahidiene);
  - scăderea fertilităţii;
  - diureză apoasă crescută şi excreţie mare de cationi bivalenţi.
- Interacţiuni:
  - nu se asociază cu sulfonamide (au acţiuni competitive);
  - nu se asociază cu L-Asparaginaza (se anihilează efectul antitumoral).

1030

Agonişti purinici
Mercaptopurina (6-Mercaptopurina sau 6-MP)

- Mecanisme de acţiune:
  - inhibă enzimele care intervin în căile de formare şi metabolizare a nucleotidelor purinice;
  - inhibă proliferarea clonală a limfocitelor T şi B;
  - inhibă producerea IL-2; inhibă producerea de imunoglobuline.
- Farmacocinetică: absorbţie inconstantă după administrare po. Excreţie: renală. Este metabolizată pe 3 căi sub acţiunea:
  - hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferazei (HGPRT) → acid thianosinic (inhibă "în cascadă" un număr de enzime implicate în interconversia purinelor);
  - tioguanin monofosfatazei → metilmercaptopurina; se formează şi cantităţi importante de acid thioguanilic şi 6-metil-mercaptopurin-ribotid (MMPR), care au efecte aditive la acţiunea 6-Mercaptopurinei;
  - xantinoxidazei → acid tiouric (inactiv).

1031

Mercaptopurina – indicaţii, efecte adverse, interacţiuni

- Indicaţii:
  - poliartrita reumatoidă care nu răspunde la Metotrexat;
  - leucemie acută la copil, leucemie granulocitară cronică;
  - boală Crohn care nu răspunde la alte tratamente; anemie hemolitică autoimună, purpură trombocitopenică idiopatică, glomerulonefrite acute.
- Efecte adverse:
  - la doze mari → medulotoxicitate (leucopenie, trombocitopenie);
  - icter, necroză hepatică, ulceraţii intestinale; simptome gastro-intestinale) anorexie, greaţă, vărsături, diaree); leziuni bucale asemănătoare micozelor;
  - hiperuricemie, hiperuricozurie (pentru prevenirea lor se adaugă Allopurinol); leziuni renale.
- Interacţiuni: în terapia asociată Allopurinol creşte toxicitatea Mercaptopurinei → necesare doze mai mici de 6-Mercaptopurină.

1032

Agonişti purinici
Azatioprina – indicaţii

- Este derivat de 6-Mercaptopurină, care este metabolizat la 6-Mercaptopurină.
- Indicaţii:
  - reacţii de respingere a transplantului tisular;
  - poliartrita reumatoidă;
  - LES, vasculite, anemii hemolitice autoimune, purpura trombocitopenică idiopatică;
  - boli inflamatorii ale intestinului;
  - miastenia gravis;
  - scleroza multiplă;
  - hepatite cronice active, ciroze biliare primitive.

1033

Agonişti purinici
Azatioprina – efecte adverse, contraindicaţii

- Efecte adverse:
  - medulotoxicitate (leucopenie, anemie, trombocitopenie, tulburări de coagulare);
  - rash cutanat, febră medicamentoasă;
  - simptome gastro-intestinale (greaţă, vărsături, diaree), rar: disfuncţii hepatice, icter;
  - infecţii intercurente (fungice, cu protozoare, virale, bacteriene).
- Contraindicaţii: hipersensibilitate la Azatioprină.

1034

Agonişti purinici
Thioguanina (6-TG)

- Mecanism de acţiune: inhibă enzimele care intervin în căile de formare şi metabolizare a nucleotidelor purinice.
- Indicaţii:
  - leucemie acută mieloblastică (de elecţie);
  - leucemie acută limfoblastică;
  - leucemie granulocitară cronică.
- Efecte adverse:
  - mielosupresie (leucopenie, trombocitopenie);
  - hepatotoxicitate (icter, necroză hepatică);
  - intoleranţă gastro-intestinală, stomatită (rar);
  - imunosupresie;
  - hiperuricemie, hiperuricozurie (risc de nefropatie cu urati);
  - leziuni hepatice, icter.
- Contraindicaţii: sarcină, alăptare, insuficienţă renală sau hepatică severă.

1035

Antagonişti purinici
Cladribine, Fludarabine

- **Cladribine**
  - Mecanism de acţiune: după fosforilare intracelulară, se încorporează în ADN şi determină "ruperea" catenei, depleţia ATP şi apoptoza unor linii celulare.
  - Indicaţii: leucemie cu "celule păroase", leucemie limfocitară cronică, leucemie mielocitară cronică, histiocitoza cu celule Langerhans, macroglobulinemia Waldenstrom.
  - Efecte adverse: greaţă, vărsături; mielosupresie; efecte neurologice şi imunosupresoare (mai reduse decât Pentostatin).
- **Fludarabine**
  - Efecte adverse: greaţă, vărsături; mielosupresie; imunosupresie, febră, mialgii, artralgii.

1036

Antagonişti pirimidinici
5-Fluorouracil, Floxuridina

- **5-Fluorouracil**
  - Mecanism de acţiune: unul dintre metaboliţi (5-fluoro-2'-deoxiuridin-5'-fosfat) formează o legătură covalentă cu enzima timidilat-sintetaza şi cofactorul său (N-5,10-metilentetrahidrofolat) → inhibă sintezele de ADN. Prin conversia în 5-fluorouridintrifosfat, este încorporat în ARN şi interferă cu procesarea şi funcţia ARN.
  - Indicaţii:
    - tumori solide cu creştere lentă (colorectale, mamare, ovariene, de col, de prostată, pancreatice, gastrice) - administrare i.v; de elecţie pentru carcinom de colon, stomac, cap şi gât;
    - carcinoame bazocelulare superficiale – administrare topică.

1037

Antagonişti pirimidinici
5-Fluorouracil (continuare), Floxuridina

- **5-Fluorouracil (continuare)**
  - Efecte adverse:
    - simptome gastro-intestinale (greaţă, vărsături, diaree, anorexie, ulceraţii ale mucoasei digestive),
    - mielosupresie, neurotoxicitate;
    - alopecie.
- **Floxuridina**
  - Se metabolizează la 5-Fluorouracil.
  - Indicaţii: adenocarcinoame.
  - Efecte adverse: medulotoxicitate.

1038

Antagonişti pirimidinici
Citarabina

- Este antimetabolit al fazei S a ciclului celular.
- Mecanism de acţiune: fosforilare sub acţiunea unei dezoxicitidin-kinaze (citarabina este transformată în 5'-mononucleotid) → acesta se transformă în trifosfat, care inhibă competitiv ADN-polimeraza → blochează sintezele de ADN şi ARN.
- Pentru eficienţa terapiei este necesară păstrarea unui anumit raport între enzima cu activitate anabolică (dezoxicitidin-kinaza) şi enzima de inactivare catabolică (citidin-deaminaza).
- Indicaţii: leucemie mieloblastică acută.
- Efecte adverse: greaţă, vărsături; mielosupresie (leucopenie, trombocitopenie, megaloblastoze), alopecie, neurotoxicitate (ataxie cerebeloasă).

1039

Antagonişti pirimidinici
Azacitidina, Pentostatin

- **Azacitidina**
  - Mecanism de acţiune: fosforilare sub acţiunea unei uridin-citidin-kinaze (Azacitidina este transformată în mononucleotid) → acesta se transformă în fosfat, care blochează sintezele de ADN şi ARN.
  - Indicaţii: leucemii acute (a doua linie).
  - Efecte adverse: greaţă, vărsături, diaree; febră; hipotensiune arterială, hipoplazie medulară.
- **Pentostatin**
  - Mecanism de acţiune: inhibă adenozin dezaminaza şi, astfel, se blochează sinteza de ADN, inhibă ARN-reductaza şi, astfel, se blochează sinteza de ARN, inactivează S-adenozil-homocistein hidrolaza.
  - Indicaţii: leucemie cu "celule păroase", leucemie limfocitară cronică, leucemie mielocitară cronică, limfom promielocitic, histiocitoza cu celule Langerhans.
  - Efecte adverse: greaţă, vărsături; mielosupresie; efecte neurologice şi imunosupresoare.

1040

7.1.2. Chimioterapice antitumorale peptidice
Bleomicina

- Este amestec de 11 glicopeptide, extras din *Streptomyces* sp., având drept componente majore: Bleomicina A2 şi Bleomicina B2.
- Mecanism de acţiune → acţionează în faza G2: un capăt al moleculei se intercalează în lanţul de ADN, celălalt capăt se leagă de ionul feros şi determină oxidarea acestuia la ion feric, cu eliberare de ioni superoxid şi hidroxid (ceea ce determină rupturi la nivelul legăturilor fosfodiesterazice ale catenelor de ADN).
- Indicaţii: - tumori testiculare;
  - carcinoame ale cervixului, pielii, penisului şi rectului;
  - limfoame Hodgkin şi non-Hodgkin.
- Efecte adverse: - precoce: reacţii anafilactoide; febră, deshidratare, hipotensiune arterială;
  - tardive: anorexie; toxicitate cutanată (hiperkeratoze); fibroze pulmonare (dependent de doză şi de vârstă); alopecie.
  - *Nu produce mielosupresie.*

1041

7.1.3. Alcaloizi podofilotoxinici
Etoposid (VP-16), Teniposid (VM-26).

- Mecanism de acţiune: acţionează în fazele S şi G2 ale ciclului celular prin inhibarea topoizomerazei II (prin formarea unui complex ternar medicament – ADN se produc leziuni ireversibile la nivelul ADN-ului dublu catenar).
- Farmacocinetică: se leagă de proteinele plasmatice, nu traversează bariera hemato-encefalică, excretate renal.
- Indicaţii:
  - leucemii monocitare;
  - cancer testicular;
  - carcinoame pulmonare;
  - limfoame.
- Efecte adverse:
  - precoce: greaţă, vărsături, hipotensiune arterială;
  - tardive: mielosupresie, alopecie.

1042

7.1.4. Alcaloizi din grupul Vinca
Vincristine, Vinblastine, Vinorelbine

- Mecanism de acţiune: acţionează în faza M a ciclului celular, prin împiedicarea polimerizării tubulinei (între medicament şi tubulină se formează dimeri care se adaugă la capătul microtubulilor şi, astfel, nu se mai formează fusul de diviziune şi este împiedicată proliferarea celulară)
- Farmacocinetică: se leagă de proteinele plasmatice, nu traversează bariera hemato-encefalică, excretate renal.
- Indicaţii:
  - Vincristine: boală Hodgkin (de elecţie în stadii avansate) şi alte limfoame, leucemii limfocitare acute la copii (de elecţie), tumora Wilms, sarcom Ewing, neuroblastom.
  - Vinblastine: boală Hodgkin şi alte limfoame, sarcom Kaposi, neuroblastom, carcinom testicular, carcinom mamar.
  - Vinorelbine: cancer pulmonar cu celule mici, cancer mamar.

1043

Alcaloizi din grupul Vinca
Vincristine, Vinblastine, Vinorelbine – efecte adverse

- Efecte adverse:
  - precoce: greaţă şi vărsături (sunt reduse la Vincristine);
  - tardive:
    - Vincristine: neurotoxicitate (areflexie, oboseală musculară, nevrite periferice), mielosupresie, alopecie;
    - Vinblastine: mielosupresie, alopecie, neurotoxicitate (hiporeflexie, oboseală musculară, nevrită periferică), ileus paralitic;
    - Vinorelbine: mielosupresie, neurotoxicitate (oboseală musculară, hiporeflexie, parestezii), constipaţie.

1044

7.1.5. Taxani
Paclitaxel, Docetaxel

- Reprezentaţi de: Paclitaxel (alcaloid din scoarţă de tisa), Docetaxel.
- Mecanism de acţiune: acţionează în faza M a ciclului celular, prin creşterea depolimerizării tubulinei.
- Indicaţii:
  - Paclitaxel: cancer ovarian, cancer de sân.
  - Docetaxel: cancer de sân.
- Efecte adverse:
  - Paclitaxel: greaţă, vărsături, hipotensiune arterială, aritmii; tardiv: mielosupresie, neuropatie periferică senzorială.
  - Docetaxel: precoce: hipersensibilitate, tardiv: neurotoxicitate, retenţie de lichide, mielosupresie (neutropenie, în special la pacienţi cu afecţiuni hepatice).

1045

7.2. Chimioterapice antitumorale cu acţiune nespecifică asupra ciclului celular (CCNS)
Clasificare

- **7.2.1. Agenţi alchilanţi:**
  - derivaţi de azot muştar: Ciclofosfamidă, Ifosfamida, Clorambucil, Melfalan, Mecloretamina;
  - alchil-sulfone: Busulfan, Treosulfan;
  - etilenimine: Thiotepa;
  - derivaţii de nitrosuree: Carmustine, Lomustine, Semustine, Estramustine.
  - alte structuri: Mecloretamină, Dacarbazina, Temozolomid.
- **7.2.2. Chimioterapice antitumorale citotoxice:**
  - antracicline: Doxorubicină, Daunorubicină, Epirubicină, Idarubicină, Aclarubicin, Mitoxantrone, Valrubicin;
  - alte structuri: Dactinomicină (Actinomicina D), Mitomicină, Plicamicină (Mitramicina).
- **7.2.3. Derivaţi de platină:** Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin.
- **7.2.4. Camptotecine:** Topotecan, Irinotecan.
- **7.2.5. Substanţe cu acţiune probabil asemănătoare cu cea a agenţilor alchilanţi:** Procarbazina, Altretamina.

1046

7.2.1. Agenţi alchilanţi

- Mecanism de acţiune:
  - Împiedică replicarea celulară prin legare la ADN.
  - Ciclofosfamidă, Ifosfamidă, Clorambucil: întârzie evoluţia leziunilor cartilajului articular.
  - Ciclofosfamida suprimă şi funcţia limfocitelor: LyT şi LyB.
- Farmacocinetică:
  - Ciclofosfamida se metabolizează la acroleină (compus citotoxic);
  - derivaţii de nitrosuree sunt foarte liposolubili (trec uşor bariera hemato-encefalică).

1047

Agenţi alchilanţi
Indicaţii

- poliartrita reumatoidă care nu răspunde la tratament cu Metotrexat: Ciclofosfamidă, Ifosfamidă şi Clorambucil;
- neoplazii:
  - Ciclofosfamidă: mielom multiplu; carcinom ovarian, de col uterin, sân, testicular, colon, sarcom osteogenic, tumora Wilms;
  - Clorambucil: leucemii limfatice, coriocarcinoame;
  - Melfalan: carcinom ovarian, mielom multiplu;
  - Busulfan, Treosulfan: leucemia mieloidă cronică, policitemia vera, mielofibroză;
  - Carmustine: tumori cerebrale, leucemie acută limfoblastică, limfoame Hodgkin şi non-Hodgkinene, mielom multiplu, melanom malign;
  - Lomustine: tumori cerebrale, boala Hodgkin, limfoame non-Hodgkiene, carcinom de col uterin, pulmonar, gastric, melanoame;
  - Mecloretamină: boală Hodgkin;
- imunosupresie în transplant de organe: Ciclofosfamida.

1048

Agenți alchilanți
Efecte adverse

- Efecte adverse precoce: greață, vărsături.
- Efecte adverse tardive:
  - mielosupresie moderată (dozele excesive produc mielosupresie severă, cu neutropenie, trombocitopenie, hemoragii);
  - alopecie (mai frecventă la Mecloretamină, mai puțin frecventă la Ciclofosfamidă, Clorambucil, Melfalan, Busulfan);
  - Ciclofosfamidă: cistită hemoragică (datorată metabolitului acroleina și prevenită prin hidratare adecvată), alopecie; efectele tardive sunt puțin frecvente;
  - Busulfan, Treosulfan: pigmentarea pielii, fibroze pulmonare, insuficiență corticosuprarenală;
  - Carmustine, Lomustine, Semustine, Estramustine → leucopenie, trombocitopenie, rar hepatite;
  - Mecloretamină → mielosupresie moderată a elementelor figurate albe din sângele periferic, alopecie, cistite hemoragice.

1049

7.2.2. Chimioterapice antitumorale citotoxice
Antracicline: Doxorubicină, Daunorubicină, Epirubicină, Idarubicină, Aclarubicin, Mitoxantrone, Valrubicin

- Mecanisme de acțiune:
  - legare de ADN prin intercalare, cu blocarea consecutivă a sintezei de ADN și ARN și scindarea ADN;
  - legarea la membrane,pentru a altera fluiditatea și transportul ionilor;
  - generarea de radicali liberi semichinonici și radicali de oxigen (proces mediat de citocromul P450) → toxicitate cardiacă.
- Farmacocinetică: metabolizare hepatică, excreție biliară și urinară, prezintă circuit entero-hepatic.
- Indicații: carcinoame de sân, endometru, ovar, testicul, tiroidă, plămân, sarcoame (inclusiv neuroblastoame, miosarcoame, osteosarcoame, rabdomiosarcoame), neoplazii hematologice, limfoame (Hodgkin, non-Hodgkin).
- Se administrează în asociere cu Ciclofosfamida, Cisplatin, Nitrosuree.
- Efecte adverse: medulosupresie rapid reversibilă și de scurtă durată.

1050

Chimioterapice antitumorale citotoxice
Alte structuri

- **Dactinomicina (Actinomicina D)**
  - Mecanism de acțiune: se leagă la dublul helix al ADN prin intercalare între perechile de baze guanină-citozină → inhibă toate sintezele ARN, ADN-dependente, cu formarea unui ARN ribozomal puternic susceptibil la acțiunea sa.
  - Farmacocinetică: nu se metabolizează, este excretat renal.
  - Indicații: tumori Wilms (se asociază cu radioterapie și Vincristine); coriocarcinom gestațional (se asociază cu Metotrexat).
  - Efecte adverse: mielosupresie, alopecie, leziuni cutanate (inflamație).
- **Plicamicina (Mitramicina)**
  - Mecanism de acțiune: se leagă de ADN printr-un complex cu Mg^{2+}. Determină scăderea nivelului de Ca^{2+} prin acțiune pe osteoclaste.
  - Indicații: cancere testiculare, hipercalcemii severe.
  - Efecte adverse: greață, vărsături, trombocitopenie, leucopenie, hipocalcemie, tulburări hematologice, hepatotoxicitate.

1051

Chimioterapice antitumorale citotoxice
Alte structuri (continuare)

- **Mitomicina**
  - Mecanism de acţiune: prin reducere spontană sau enzimatică a chinonei şi pierderea grupării metoxi are acţiune alchilantă.
  - Indicaţii: tumori hipoxice ale celulelor stem sau tumori solide (± Bleomicina / Vincristine); carcinoame cervicale; adenocarcinoame gastrice, pancreatice, pulmonare (± Doxorubicina / Fluorouracil); cancer metastatic de colon; în papiloame de vezică urinară (intravezical).
  - Efecte adverse: mielosupresie, greaţă, vărsături, anorexie, toxicitate renală, pneumopatii interstiţiale toxice.

1052

7.2.3. Derivaţi de platină
Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin

- Mecanism de acţiune: active în faza S a ciclului celular. În prezenţa grupărilor de tip tiol, molecula devine încărcată pozitiv şi determină modificări la nivelul ADN → inhibă recaptarea şi transcripţia ADN.
- Indicaţii:
  - Cisplatin: carcinom de endometru, ovarian, testicular, de prostată, al vezicii urinare, neuroblastom, carcinom gastric sau pancreatic, carcinom pulmonar;
  - Carboplatin: carcinom de ovar, carcinom pulmonar cu celule mici;
  - Oxaliplatin: de elecţie pentru cancer colorectal metastazat.
- Efecte adverse: *precoce* → greaţă, vărsături; *tardive* →
  - Cisplatin: nefrotoxicitate, neuropatie senzorială periferică, ototoxicitate;
  - Carboplatin: mielosupresie (leucopenie, trombocitopenie); rar neuropatie, toxicitate renală, disfuncţie hepatică,
  - Oxaliplatin: neuropatie periferică senzorială, diaree, mielosupresie, toxicitate renală.

1053

7.2.4. Camptotecine
Topotecan, Irinotecan

- Sunt produşi naturali obţinuţi din arborele *Camptotheca acuminata*.
- Mecanism de acţiune: acţionează în faza S a ciclului celular, prin inhibarea activităţii topoizomerazei I (este inhibat procesul refacerii ADN dublu catenar).
- Farmacocinetică: Irinotecan este promedicament (este metabolizat la compuşi activi). $T_{1/2}$ mai scurt la Topotecan, mai lung la Irinotecan. Eliminare: renală la Topotecan, renală şi digestivă la Irinotecan.
- Indicaţii:
  - Topotecan: cancer ovarian metastatic (inclusiv forme rezistente la Cisplatin), cancer pulmonar cu celule mici.
  - Irinotecan: cancer colo-rectal (inclusiv forme rezistente la Fluorouracil).
- Efecte adverse:
  - Topotecan: mielosupresie dependent de doză (neutropenie, trombocitopenie, anemie), greaţă, vărsături, alopecie.
  - Irinotecan: diaree, greaţă, vărsături, hipovolemie, mielosupresie.

1054

7.2.5. Substanțe cu acțiune probabil asemănătoare cu cea a agenților alchilanți: Procarbazina, Altretamina

- **Procarbazina**
  - Indicații: boala Hodgkin stadiile III și IV;
  - Efecte adverse: greață, vărsături; tardiv → mielosupresie, deprimarea SNC.
- **Altretamina**
  - Indicații: carcinom de ovar.
  - Efecte adverse: greață, vărsături; tardiv → leucopenie, trombocitopenie, neuropatie periferică.

1055

7.3. Alte chimioterapice antitumorale Clasificare

- **7.3.1. Agenți hormonali:**
  - androgeni: Androstalonona, Fluoximesteron, Testolactona, Testosteron
  - antiandrogeni: Buserelina, Leuprolide-acetat, Flutamid;
  - estrogeni: Dietilstilbestrol, Etilestradiol
  - antiestrogeni: Tamoxifen;
  - progestative: Caproat de hidroxiprogesteron, Acetat de medroxiprogesteron;
  - hormoni corticosuprarenalieni: Prednison, Hidrocortizon;
  - analogi de hormon eliberator de gonadotropine (GnRH): Leuprolid, Goserelin.
- **7.3.2. Inhibitori de aromatază:** Aminoglutetimida, Anastrozole, Exemestane, Letrozole.
- **7.3.3. Alte antineoplazice:** Amsacrine, Mitoxantrone, Asparaginaza, Hidroxiuree, Amifostine, Mitotan, derivați de acid retinoic, factori de creștere medulară.

1056

Alte chimioterapice antitumorale Clasificare (continuare)

- **7.3.4. Anticorpi monoclonali:**
  - Administrați pentru eliberarea izotopilor: Arcitumomab, Capromab pendetide, Ibritumomab tiuxetan, Nofetumomab, Tositumomab.
  - Antitumorali: Trastuzumab, Bevacizumab, Cetuximab, Gemtuzumab, Rituximab, Alemtuzumab.
- **7.3.5. În stadii experimentale:** Gencytarabine, Amodiafine.
- **7.3.6. Radioizotopii.**

1057

7.3.1. Agenţi hormonali

- Mecanismele de acţiune ale hormonilor steroizi asupra cancerelor limfoide, mamare sau de prostată nu sunt pe deplin clarificate. Observaţii recente consideră că hormonii steroizi se leagă de receptori proteici ai celulelor canceroase şi nivelurile de legare sunt predictive pentru răspunsul la terapia hormonală.
- **Hormonii androgeni**: Androstalonona, Fluoximesteron, Testolactona, Testosteron → carcinoame de sân.
- **Antiandrogeni**: Buserelina, Leuprolide-acetat, Flutamid → carcinom de prostată.
- **Antiestrogeni**: Tamoxifen → carcinom de sân.
- **Corticosteroizi**: Prednison → leucemie şi limfom la adult.
- **Estrogeni**: Dietilstilbestrol → carcinom de prostată; Etilestradiol → carcinom de sân şi de prostată.
- **Progestative**: Caproat de hidroxiprogesteron → tumori endometriale; Acetat de medroxiprogesteron → tumori endometriale; cancer de sân.
- **Analogi de GnRH**: Leuprolid, Goserelin → în cancer de prostată. 1058

7.3.2. Inhibitori de aromatază
Aminoglutetimida, Anastrozole, Exemestane, Letrozole

- **Aminoglutetimida**
  - ❖ Inhibitor steroidian al aromatazei şi al sintezei pregnenolonului din colesterol.
  - ❖ Indicaţii: - cancer mamar,
    - sindrom Cushing.
  - ❖ Efecte adverse: precoce: cefalee, greaţă; tardive: roşeaţă cutanată, insuficienţă corticosuprarenaliană, mielosupresie.
- **Anastrozole**
  - ❖ Inhibitor nesteroidian al aromatazei.
  - ❖ Indicaţii: cancer mamar (estrogen sau progesteron-receptor pozitiv) care nu răspunde la terapia cu Tamoxifen.
  - ❖ Efecte adverse: precoce: cefalee, greaţă; tardive: astenie, artralgii, senzaţie de "valuri de căldură".

1059

7.3.3. Alte antineoplazice

- **Amsacrine**
  - ❖ Mecanism de acţiune: distruge cromosomii după intercalare între bazele pereche ale ADN → distorsionează dublul helix ADN şi produce "lezarea" ADN
  - ❖ Indicaţii: leucemie mieloblastică refractară la terapia cu Antracicline şi Citarabină, carcinom ovarian, limfoame.
  - ❖ Efecte adverse: toxicitate hematologică, stop cardiac în timpul perfuziilor.
- **Mitoxantrone**
  - ❖ Mecanism de acţiune: se leagă la ADN → inhibă sintezele de ADN şi de ARN
  - ❖ Indicaţii: leucemie mieloblastică acută la copil şi adult, limfoame, cancer mamar.
  - ❖ Efecte adverse: leucopenie (limitată de scăderea dozei), greaţă şi vărsături de intensitate medie, stomatite, alopecie, cardiotoxicitate (aritmii).

1060

Alte antineoplazice (continuare)

- **Asparaginaza**
  - Mecanism de acţiune: depleţia catabolică a asparaginazei serice → acid aspartic şi amoniu. Nivelul de glutamină serică este redus → scad sintezele proteice în celulele neoplazice, necesitând o sursă de asparaginază externă, din cauza nivelului redus sau lipsei de asparaginaz-sintetază → blocarea proliferării celulare.
  - Obs. Multe celule normale pot sintetiza asparaginază şi astfel sunt mai puţin sensibile la acţiunea asparaginazei.
  - Indicaţii: leucemie acută la copil.
  - Efecte adverse: greaţă, febră, reacţii alergice, tardiv → hepatotoxicitate, stare depresivă, pancreatite.

1061

Alte antineoplazice (continuare)

- **Hidroxiuree**
  - Mecanism de acţiune: inhibarea sintezelor de ADN. Produce efect letal pe celule în faza S, prin inhibarea ribonucleotid-reductazei → depleţia polului dioxinucleozid-trifosfat.
  - Indicaţii: leucemie mielocitară cronică, carcinoame ale extremităţii cefalice, carcinoame ale limbii, melanoame.
  - Efecte adverse: greaţă, vărsături; tardiv → mielosupresie.
- **Amifostine**
  - Produce citoprotecţie preferenţială a ţesutului normal în cadrul terapiei citotoxice prin captarea intracelulară de grupări tiolice libere: foarte masivă în celulele ţesuturilor normale, dar foarte redusă în celulele neoplazice.

1062

Alte antineoplazice (continuare)

- **Mitotan**
  - Indicaţii: carcinoame de corticosuprarenale.
  - Efecte adverse: erupţii cutanate, diaree, stări depresive, anorexie, greaţă, vărsături, somnolenţă, dermatite.
- **Derivaţi de acid retinoic**
  - Indicaţii:
    - Acid transretinoic: leucemie promielocitică acută.
    - Acid cis-retinoic: carcinoame ale cetremităţii cefalice şi carcinom al limbii.
  - Efecte adverse: toxicitate pe mucoase, piele, schelet, ficat, efecte teratogene.
- **Factori de creştere medulară**
  - G-CSF,
  - GM-CSF.

1063

7.3.4. Anticorpi monoclonali antitumorali

- **Trastuzumab**
  - Este anticorp de tip uman derivat de ADN recombinat; se leagă de regiunea extracelulară a receptorului factorului de creştere epidermic uman (HER_2), blocând activitatea receptorului.
  - Indicaţii: cancer mamar metastatic cu HER_2 amplificat.
- **Bevacizumab**
  - Este anticorp monoclonal de tip IgG_1 uman, care se leagă de factorul de creştere endotelial vascular, determinând inhibarea angiogenezei.
  - Indicaţii: de elecţie pentru cancer metastatic colo-rectal.
- **Cetuximab**
  - Este anticorp de tip monoclonal uman-şoarece care se leagă de receptorul factorului de creştere epidermală.
  - Mecanism de acţiune: scăderea activităţii kinazelor, a metalo-proteinazelor, a factorului de creştere, stimulează apoptoza.
  - Indicaţii: cancer metastatic colo-rectal.
  - Efecte adverse: mielosupresie (neutropenie, anemie, trombocitopenie), infecţii oportuniste.

1064

Anticorpi monoclonali antitumorali (continuare)

- **Gemtuzumab**
  - Este anticorp de tip IgG4 uman cu un lanţ kappa care se leagă de CD33 blastocitele leucemice.
  - Indicaţii: leucemie mielocitară acută.
  - Efecte adverse: mielosupresie severă (în special neutropenie), hepatotoxicitate, reacţii de hipersensibilitate.
- **Rituximab**
  - Este anticorp de tip IgG1 uman-şoarece care se leagă de CD20 a limfocitelor T şi B normale sau maligne.
  - Mecanism de acţiune: liză mediată de complement, citotoxicitate celulară dependentă de anticorpi, stimularea apoptozei.
  - Indicaţii: limfoame.

1065

Anticorpi monoclonali administraţi pentru eliberarea izotopilor

- **Eliberează tehneţiu 99m (^{99m}Tc)**
  - Arcitumomab: indicat în carcinom gastro-intestinal.
  - Nofetumomab:indicat în scop diagnostic, pentru a determina stadiul bolii în cancer pulmonar cu celule mici.
- **Eliberează indium (^{111}In)**
  - Capromab pendetide: indicat în cancer de prostată.
  - Ibritumomab tiuxetan: indicat în limfoame non-Hodgkin.
- **Eliberează iod 131 (^{131}I)**
  - Tositumomab (anticorp monoclonal anti-CD_{20}): indicat în limfoame non-Hodgkin.

1066

8. Agenţi activi farmacologic cu efecte imunomodulatoare

- **Imunomodulatorii** sunt medicamente de origine naturală sau de sinteză, care influenţează sistemul imunitar, astfel încât să se obţină beneficiu terapeutic.
- Clasificare:
  - **8.1. Medicamente care realizează imunomodularea provocată selectivă**
    - 8.1.1. Medicamente imunosupresoare:
      - specifică → prin administrare de anticorpi;
      - nespecifică → prin folosirea de agenţi imunosupresori.
    - 8.1.2. Medicamente imunostimulatoare:
      - specifică → prin administrare de anticorpi sau prin transfer de limfocite T sau B provenite de la indivizi sănătoşi;
      - nespecifică → prin administrare de imunoadjuvanţi.
  - **8.2. Medicamente care realizează imunomodularea provocată neselectivă.**

1067

8.1. Medicamente care realizează imunomodularea selectivă

8.1.1. Imunosupresoare

Clasificare

- **Imunosupresia specifică:** anticorpi monoclonali şi policlonali antilimfocitari, globulina imună.
- **Imunosupresia nespecifică:**
  - Agenţi fizici: radiaţiile X şi gamma;
  - Agenţi chimici:
    - agenţii alchilanţi: Ciclofosfamida, Clorambucil, Dacarbazina, Procarbazina;
    - antimetaboliţi:
      - analog structural al acidului folic: Metotrexat
      - antagonişti purinici: Mercaptopurina, Azatioprina, Thioguanina, Pentostatin, Fludarabine, Cladribine;
      - antagonişti pirimidinici: 5-Fluorouracil, Floxuridina, Azacitidina, Citarabina, Capecitabine, Gemcitabine;
    - antiinflamatoarele nesteroidiene;
    - antireumatismale modificatoare ale bolii;

1068

Imunosupresoare
Clasificare (continuare)

    - alţi agenţi chimici: Hidroxiuree, Dapson, Complexul Tetraclordecaoxigen;
  - Agenţi virali;
  - Substanţe naturale şi analogi de sinteză:
    - Alcaloizi: Vinblastine, Vincristine, Podofilotoxina;
    - Colchicina; Bucillamina;
    - Dextran;
    - Ciclosporina şi alte antibiotice cu efecte imunosupresoare;
    - Hormoni glucocorticosteroizi şi analogii lor de sinteză;
    - Ac şi complexe imune circulante;
    - Gama globulina;
    - Prostaglandine şi leucotriene;
    - Tacrolimus;
  - Noi agenţi imunosupresori: Mycophenolate mofetil, Mizoribine, Brequinar sodic, Sirolimus, 15-Deoxyspergualin, Talidomida, Leflunomid.

1069

Imunosupresia specifică

- **Anticorpi monoclonali antilimfocitari**
  - Indicaţii: reacţiile de respingere a grefei de organ.
  - Efecte adverse:
    - imediate: febră severă şi frisoane, cefalee, meningism, hipotensiune arterială, diaree, vărsături, dureri în timpul respiraţiei, şoc anafilactic;
    - după administrare îndelungată: prevalenţă crescută a infecţiilor oportuniste şi neoplasme limfoproliferative.
- **Anticorpi policlonali antilimfocitari**
  - Sunt preparate prin imunizarea animalelor cu limfocite umane.
  - Indicaţii: reacţiile de respingere a grefei de organ.

1070

Imunosupresia specifică

- **Globulina imună sau Rh (D) Immune Globulin**
  - Este o soluţie concentrată 15% de IgG umane, conţinând un titru înalt de Ac împotriva Ag Rh (D) al globulelor roşii.
  - Indicaţii: prevenirea bolii hemolitice la nou-născuţi, în incompatibilităţile de Rh.

    Obs. Trebuie administrată la mama Rh negativă în primele 72 de ore după naşterea unui copil Rh pozitiv, avorturi sau sarcini ectopice, pentru prevenirea bolii hemolitice la următoarele naşteri.

1071

Imunosupresia nespecifică
Ciclosporina (Ciclosporina A)

- Mecanism de acţiune:
  - Ciclosporina pătrunsă în celulă formează un complex cu ciclofilina (receptor citosolic specific) → inhibă calcineurina
    - → nu mai este defosforilată componenta citoplasmatică a factorului nuclear de activare a celulelor T → este inhibată funcţia şi proliferarea limfocitelor T (în special, T helper 1, dar şi cele supresoare);
    - → este inhibată sinteza receptorilor pentru IL-2;
    - → inhibă IFN-gamma → inhibă activarea macrofagelor;
  - Ciclosporina interacţionează cu calmodulina, alterează producţia de NO şi endoteline.

1072

Ciclosporina (Ciclosporina A) (continuare)

- Farmacocinetică:
  - absorbţia: variabilă după administrare p.o.;
  - legare de proteinele plasmatice: 93%; se distribuie larg în organism;
  - metabolizare: hepatică (citocrom P450);
  - eliminare: biliară. Se elimină şi prin secreţia lactată.
- Indicaţii:
  - boli autoimune: poliartrita reumatoidă severă care nu răspunde la Metotrexat, LES, hepatite cronice autoimune, nefroze lupoidice, boli inflamatorii ale intestinului, psoriazis şi dermatită atopică;
  - prevenirea reacţiei de rejet al transplantului de organ;
  - ciroze biliare, hepatite cronice active, hepatite toxice.
- Efecte adverse: nefrotoxicitate, hepatotoxicitate, neurotoxicitate, creşteri tensionale, sindrom hemolitic-uremic, hiperplazie gingivală, hirsutism, creşterea susceptibilităţii la infecţii oportuniste, unele malignizări (neoplasme cutanate, limfoame non-hodgkiene).

1073

Ciclosporina (Ciclosporina A) – interacţiuni

- Interacţiuni:
  - \+ macrolide (Eritromicină Claritromicină) / antifungice (Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol) / antivirale / suc de grapefruit → cresc concentraţiile plasmatice de Ciclosporină;
  - \+ Fenobarbital / Fenotion / Carbamazepină / Rifampicină → scad concentraţiile plasmatice de Ciclosporină;
  - \+ aminoglicozide / Amfotericina B / sulfonamide / chinolone → risc de nefrotoxicitate
  - \+ Nifedipina → risc de hiperplazie gingivală;
  - \+ inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei / antagonişti ai receptorilor pentru angiotensină / diuretice economisitoare de potasiu → risc de hiperpotasiemie;
  - \+ statine → risc de miopatie.

1074

Gama globulina

- Conţine anticorpi specifici orientaţi împotriva Ag superficiale ale unui virus dat.
- Interferă cu intrarea acestei particule virale în celulă, probabil, prin blocarea penetrării şi mai puţin prin împiedicarea adsorbţiei virusului.
- Indicaţii:
  - la începutul perioadei de incubaţie, poate modifica infecţiile cu virusurile rujeolei, hepatitei, rabiei, poliomielitei şi infecţiile microbiene cu pneumococ, streptococ, stafilococ (replicarea virală este adesea doar parţial inhibată, astfel încât protecţia temporară pasivă oferită de gama globulină este însoţită de dezvoltarea unei imunităţi active, rezultând o imunizare activă–pasivă);
  - agamaglobulinemii şi hipogamaglobulinemie;
  - în doze mari → agent imunosupresor, în terapia purpurei trombocitopenice idiopatice;
  - împreună cu chimioterapicele antibacteriene corespunzătoare, în: septicemii grave, starea de şoc septic, infecţii bacteriene acute sau cronice, înaintea unor intervenţii chirurgicale.

1075

Tacrolimus

- Mecanisme de acţiune:
  - efecte imunosupresoare la doze mari;
  - efecte hepatoprotectoare la doze mult mai mici decât cele imunosupresoare.
- Este de 100 ori mai activ decât Ciclosporina, în suprimarea reacţiilor de rejet al transplantelor.
- Indicaţii:
  - prevenirea reacţiei de rejet al transplantului de organ;
  - ciroze biliare, hepatite cronice active, hepatite toxice.
- Efecte adverse: moderat diabetogenic, deoarece inhibă eliberarea insulinei din celulele insulare şi, probabil, creşte rezistenţa la insulină. FK-506 este neurotoxic. Rar, hiperplazie gingivală şi hirsutism, în schimb nu produce tulburări metabolice (cum ar fi: hiperuricemie şi hipercolesterolemie). Poate produce infecţii oportuniste şi neoplasme.

1076

Noi agenţi imunosupresori

- **Mycophenolat mofetil**
  - Mecanism de acţiune: inhibă sinteza de purine.
  - Indicaţii: posttransplant, în rejete tisulare refractare la alte terapii.
- **Mizoribine**
  - Mecanism de acţiune: inhibă sintezele de purine.
  - Indicaţii: transplant renal (alternativă în locul Azatioprinei).
- **Brequinar sodic**
  - Mecanism de acţiune: inhibă sinteza de pirimidine.
  - Indicaţii: tratamentul cancerului.
- **Sirolimus (Rapamicina)**
  - Mecanism de acţiune: inhibă calcineurina.
  - Indicaţii: posttransplant, în rejete tisulare.

1077

Noi agenţi imunosupresori

- **Talidomida**
  - Este sedativ scos din uz.
  - Prezintă efecte imunomodulatoare importante în LES cutanat, reacţii leproide.
- **15-Deoxyspergualin**
  - Mecanisme de acţiune:
    - scade exprimarea receptorilor liberi pentru antigene MHC;
    - inhibă generarea de radicali liberi;
    - efecte antilimfocitare;
    - inhibă producţia de anticorpi după imunizare.
  - Indicaţii: posttransplant, în rejete tisulare.

1078

8.1.2. Imunostimulatoare

- Clasificare:
  - ❖ **Imunostimularea specifică**
  - ❖ **Imunostimularea nespecifică:**
    - Imunoadjuvanţi minerali: Hidroxidul de aluminiu, Sulfatul de aluminiu şi potasiu, Fosfatul de aluminiu, Sărurile de siliciu, Sărurile de beriliu;
    - Imunoadjuvanţi bacterieni: Bordetella pertussis (în trivaccinul DPT), Lipopolizaharidul bacterian (LPS);
    - Imunoadjuvanţi sintetici: Muramil-dipeptidul (MDP);
    - Imunoadjuvanţi de origine vegetală: Saponinele;
    - Imunoadjuvanţi uleioşi: Adjuvantul Freund complet, Adjuvantul Freund incomplet;
    - Liposomii.

1079

8.2. Medicamente care realizează imunomodularea provocată neselectivă

Clasificare

- **Hormoni cu rol imunomodulator:** Timozina, Timopoetina, Factorul umoral timic.
- **Citokine:** Interferonii alfa, beta, gama, Interleukinele 1-25, Factorii de necroză tumorală alfa, beta, Factorul de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage, Factorul de stimulare a coloniilor de granulocite, Factorul de stimulare a coloniilor de macrofage, Factorul de transformare a creşterii, Factorul de recunoaştere derivat din tumori, Factorii de creştere ai fibroblastelor, Eotaxin.
- **Extracte din produse biologice umane:** Immodin-Sevac.
- **Imunomodulatori monobacterieni:** Bacilul Calmette-Guerin (BCG), Corynebacterium parvum, Ducton, Deodan, Biostim, Cantastim, Uro-Vaxom, Picibanil, OM-89, Imuvert.

1080

Medicamente care realizează imunomodularea provocată neselectivă

Clasificare (continuare)

- **Imunomodulatori polibacterieni:** Vaccinul polimicrobian, Omnadin, CCB, I.R.S.-19, EU-4800, Stomasina, Disibiotin, Reactin, Lantivac, Lantigen B, Lantigen C, Prodigiosan, Polidin, Panodin, Polysan, Bronhodin, Aerodin, IBC-10, Broncho-Vaxom, Orostim, Urostim, LW 50020, Ubenimex.
- **Imunomodulatori din fracţiuni subcelulare bacteriene:** Ribomunyl, D53;
- **Polizaharide fungice:** Lentinan, Schizophyllan (SPG), Curdlan sulfatat (CRDS), Krestin, Polizaharide extrase din *Polyporus umbellatus* (PUP);
- **Produse imunomodulatoare din plante:** Artemisinin, Saiboku-to (TJ-96), Korean mistletoe (KM-110), Ren-shen-yang-rong-tang (Ninjin-yonei-to, NYT), Sho-Seiryu-To (SST), F36, RGAE, Tylogenin, Sinomenine, Acemannan (ACM), Fu-Ling, Kum-Hwang-San (KHS);

1081

Medicamente care realizează imunomodularea provocată neselectivă
Clasificare (continuare)

- **Imunomodulatori cu greutate moleculară mică, produşi de microorganisme:**
  - ❖ Inductori de citokine: Cytogenin, Cytoblastin, Conagenin;
  - ❖ Antagonişti ai matricei extracelulare: Delaminomicine, IC-101;
- **Imunomodulatori de sinteză:** Levamisol, Thiabendazol, SM-8849, Isoprinosina, Metilinosin monofosfat (MIMP), NPT-15392, Roquinimex, Dietilditiocarbamat de sodiu, Lobenzaride (CCA), Cyanidanol-3, Linomide (Lino).

1082

Interferonii

- Sunt un grup de proteine din familia citokinelor, secretate de către celulele sistemului imun în prezenţa unui virus sau a altui agent declanşator. Produc inhibiţia multiplicării virale.
- Tipuri: IFN alfa → leucocitar; IFN beta → fibroblastic (tip I); IFN gamma → interferon imun uman (tip II).
- Mecanism de acţiune, efectele biologice, indicaţiile şi efectele adverse sunt prezentate la capitolul "Chimioterapice antivirale"

1083

Imunomodulatori monobacterieni

- **Bacilul Calmette-Guerin (BCG)**
  - ❖ Conţine o tulpină viabilă de *Mycobacterium bovis*.
  - ❖ Mecanism de acţiune: activarea macrofagelor (le creşte efectul citocid), stimularea limfocitelor T şi a limfocitelor B şi a activităţii celulelor NK.
  - ❖ Indicaţii: adjuvant în terapia unor leucemii; melanom; cancer de sân; tumori digestive; limfoame nonhodgkiniene; cancer bronşic; cancer laringian.
  - ❖ Contraindicaţii: agamaglobulinemii; aplazie medulară; tuberculoză activă sau în antecedentele bolnavului.
  - ❖ Reacţii adverse: eritem, edem şi cruste la locul scarificării (pentru administrarea BCG); stare de curbatură; febră; uşoară splenomegalie.

1084

Imunomodulatori monobacterieni (continuare)

➢ **Corynebacterium parvum**

- ❖Este o suspensie de *Corynebacterium parvum* în ser fiziologic.
- ❖Mecanisme de acţiune: activează macrofagele (stimulând eliberarea de IL-1, factori stimulatori de colonii, TNF, IFN); stimulează activitatea limfocitelor Ts.
- ❖Indicaţii:
  - adjuvant în tratamentul unor neoplazii: leucemii, tumori metastatice sau recidivante (melanom, cancer de sân, tumori digestive, limfoame nonhodgkiniene, cancer bronşic, cancer laringian);
  - adjuvant în terapia unor imunodeficienţe secundare.
- ❖Contraindicaţii: perioada terminală a unui neoplasm; caşexie; stări febrile.
- ❖Efecte adverse: eritem, induraţie şi dureri locale.

1085

Imunomodulatori monobacterieni (continuare)

➢ **Ducton**

- ❖Are la bază un lizat glicocolic de *Neisseria per flava.*
- ❖Mecanisme de acţiune:
  - stimulează capacitatea de fagocitoză şi bactericidă a macrofagelor şi a neutrofilelor;
  - creşte transformarea limfoblastică indusă de fitohemaglutinină (PHA), dar nu are proprietaţi antigenice.
- ❖Indicaţii:
  - asociat cu chimioterapice antibacteriene, în episoade febrile de diferite etiologii, angine, traheobronşite;
  - postoperator, după intervenţii chirurgicale pentru: ulcere gastro-duodenale, colecistectomii, hemoroizi, fisuri anale.

1086

Imunomodulatori monobacterieni (continuare)

➢ **Deodan**

- ❖Este obţinut din *Lactobacillus bulgaricus.*
- ❖Mecanisme de acţiune: stimulează producţia de IL-2; activează macrofagele şi induce sinteza de IL-1 şi TNFα; stimulează leucopoeza şi trombocitopoeza; stimulează producţia de factori stimulatori de colonii celulare; creşte resistenţa generală la infecţii şi, în special, la infecţiile cu *Klebsiella pneumoniae.*
- ❖Indicaţii: adjuvant în cazurile cu leucopenie determinată de chimioterapia antineoplazică.
- ❖Efecte adverse: pirogenicitate, hipotensiune arterială.

➢ **OM-89**

- ❖Obţinut din *Escherichia coli,*
- ❖Indicaţii: prevenirea infecţiilor urinare şi în artrita reumatoidă.

1087

Imunomodulatori monobacterieni (continuare)

➢ **Biostim**

- ❖ Conține glicoproteine extrase dintr-o tulpină patogenă de *Klebsiella pneumoniae*
- ❖ Mecanisme de acțiune: stimulează activitatea fagocitară a macrofagelor și a neutrofilelor; activează complementul; stimulează maturarea limfocitelor B și producția de Ig; crește efectele citotoxice ale limfocitelor Tc și ale celulelor NK; crește rezistența la infecții cu virusuri și bacterii cu dezvoltare extra- sau intracelulară.
- ❖ Indicații:
  - tratament profilactic al suprainfecțiilor din BPOC ale adultului;
  - adjuvant al terapiei clasice cu chimioterapice antibacteriene în supurațiile bronșice.

1088

Imunomodulatori monobacterieni (continuare)

➢ **Cantastim**

- ❖ Conține molecule fosfolipidice extrase din tulpină patogenă de *Pseudomonas aeruginosa*.
- ❖ Mecanisme de acțiune: stimulează activitatea macrofagelor și crește efectul lor citostatic; stimulează eliberarea de către macrofage a unor citokine (IL-1, factorii stimulatori de colonii, TNF, IFN); stimulează diferențierea limfocitelor Ts.
- ❖ Indicații:
  - imunosupresii instalate sau cazuri izolate de deficit imunitar;
  - preoperator, înaintea intervențiilor chirurgicale cu risc de infecții postoperatorii;
  - adjuvant în terapia unor parodontite cronice; infecții virale; infecții bacteriene cronice rebele la terapia uzuală; stafilococii cutanate recidivante; adjuvant în leucemii cu celule T sau B; neoplazii uterine, ovariene, mamare sau pulmonare.
- ❖ Efecte adverse: congestii la locul inoculării, febră, dureri la nivelul tumorii primare sau metastazelor.

1089

Imunomodulatori monobacterieni (continuare)

➢ **Uro-Vaxom**

- ❖ Constă din extracte bacteriene din *Escherichia coli*,
- ❖ Mecanisme de acțiune: stimulează activitatea macrofagelor; determină o creștere semnificativă a macrofagelor peritoneale; stimulează oxidarea glucozei și calea pentozo-fasfaților, producția anionului superoxid și a TNF la nivelul macrofagelor; crește funcția macrofagelor alveolare ca celule prezentatoare de antigen; stimulează celulele NK și activitatea lor citostatică; stimulează activarea limfocitelor B și crește producția de IgA, IgG și IgM serice, precum și producția de IgA secretorii, în special la nivelul mucoasei intestinale; determină creșterea, dependent de doză, a secreției de IL-1 de către macrofage; stimulează producția de PGE_2; stimulează plăcile Peyer intestinale; stimulează proliferarea limfocitelor T și limfocitelor B; crește activitatea limfocitelor T și răspunsul acestora la stimularea cu ConA, PHA și PWM; stimulează sinteza de IFN de către limfocitele T; crește rezistența la infecții.

1090

Imunomodulatori monobacterieni (continuare)

- **Uro-Vaxom** (continuare)
  - Indicat în tratamentul infecţiilor cronice ale tractului urinar şi în profilaxia recidivelor acestora.
  - Efecte adverse: de mică intensitate şi rare: tulburări gastro-intestinale tranzitorii.
- **Picibanil**
  - Conţine extracte din *Streptococcus pyogenes*.
  - Indicaţii: adjuvant în terapia neoplaziilor.

1091

Imunomodulatori polibacterieni

- Mecanism de acţiune: sunt amestecuri din mai multe tulpini bacteriene, care stimulează mecanismele de apărare nespecifică.
- **Vaccinul polimicrobian** → amestec în părţi egale de cultură de streptococ (10 tulpini), stafilococ (10 tulpini) şi bacili piocianici (10 tulpini).
- **Lantigen C** → extracte coloidale de streptococ, stafilococ şi *E. coli*.
- **Polidin** → amestec de 13 tulpini microbiene (stafilococi, streptococi, *Klebsiella, E.coli, Neisseria catarrhalis*) omorâte prin căldură.
- **Bronhodin** → amestec de 9 tulpini bacteriene aparţinând unor specii mai frecvent întâlnite în etiologia infecţiilor nespecifice ale arborelui respirator (streptococi, stafilococi, *E.coli, Neisseria catarrhalis, H. influenzae, Pseudomonas aeruginosa*), omorâte prin căldură.
- **Aerodin** → amestec de 10 tulpini bacteriene implicate mai frecvent în etiologia infecţiilor nespecifice ale arborelui respirator (streptococi, stafilococi, *Klebsielle, E.coli, Neisseria catarrhalis, H. influenzae, Pseudomonas aeruginosa şi Proteus OX19*), omorâte prin căldură.

1092

Imunomodulatori polibacterieni (continuare)

- **IBC-10** → amestec de 9 tulpini bacteriene parţial lizate, provenite din flora patogenă dominantă a mucoaselor şi tegumentelor, combinat cu antigen dezintegrat de *Candida albicans*.
- **Broncho-Vaxom** → lizat bacterian liofilizat şi încapsulat de *H. influenzae, S. pneumoniae, Klebsiella* şi *K.ozaenae, S. aureus, S. pyogenes* şi *S.viridans, Neisseria catarrhalis*.
- **Orostim** → amestec a 10 tulpini bacteriene, cel mai frecvent implicate în infecţiile tractului respirator şi uro-genital, pe teritoriul României (stafilococi, streptococi, *Klebsiella, E. coli, Neisseria catarrhalis, H. influenzae, Serratia marcescens*).
- **Urostim** → amestec de 4 tulpini bacteriene, parţial lizate şi liofilizate: *E. coli, K. pneumoniae, Proteus mirabilis* şi *Enterococcus faecalis*.
- **LW 50020** → amestec lizat de 7 tulpini bacteriene, potenţial patogene pentru tractul respirator: *S. pneumoniae, S. pyogenes, S. mitis, S. aureus, H. influenzae, K. pneumoniae şi Branhamella catharrhalis*.

1093

Imunomodulatori polibacterieni
Indicaţii

- Adjuvant în tratamentul infecţiilor bacteriene acute ale căilor respiratorii → Omnadin, CCB, I.R.S.-19, EU-4800, Stomasina, Reactin, Lantivac, Lantigen B, Polidin, Panodin, Polysan, Bronhodin, IBC-10, Broncho-Vaxom;
- adjuvant în tratamentul afecţiunilor cronice ale căilor respiratorii (rinofaringite cronice, sinuzite, astm bronşic, supuraţii cronice sau recidivante ale căilor respiratorii) → CCB, EU-4800, Stomasina, Reactin, Lantigen B, Prodigiosan, Polidin, Panodin, Polysan, Bronhodin, IBC-10, Orostim, Broncho-Vaxom, LW 50020;
- profilaxia infecţiilor acute ale căilor respiratorii superioare → Disibiotin, Lantivac, Bronhodin, Aerodin;
- profilactic, în gripă, rujeolă → Polidin, Panodin, Polysan, Broncho-Vaxom,
- complicaţii postgripale → Bronhodin, Broncho-Vaxom;

1094

Imunomodulatori polibacterieni
Indicaţii (continuare)

- adjuvant în tratamentul afecţiunilor cronice ale căilor uro-genitale → Vaccinul polimicrobian, Polidin, Prodigiosan, Orostim, Urostim;
- infecţii urinare acute → Polidin, Panodin, Polysan;
- procese supurative, pelviperitonite → Vaccinul polimicrobian;
- reumatismul cronic, nefrite, fibroze → Lantigen C;
- parodontite, ulceraţii prin iradiere → Prodigiosan;
- postoperator:
- după intervenţii pentru neoplazii ale tubului digestiv, hernii de disc → Polidin, Panodin, Polysan;
- după intervenţiile chirurgicale ORL → Aerodin;
- candidoze ale mucoaselor, infecţii micotice generalizate → IBC-10;
- prelungirea supravieţuirii la pacienţi cu leucemie acută → Ubenimex.

1095

Imunomodulatori polibacterieni – contraindicaţii, efecte adverse

- Contraindicaţii:
  - ❖ boli infecţioase acute şi convalescenţa lor;
  - ❖ tuberculoză evolutivă;
  - ❖ reumatism poliarticular;
  - ❖ cardiopatiile decompensate;
  - ❖ nefropatii;
  - ❖ diabet zaharat;
  - ❖ sarcină;
  - ❖ stări alergice etc.
- Efecte adverse: reacţii locale: eritem, infiltrare; reacţii generale: febră peste 37°C, frison, cefalee generalizată.

Obs. Administrarea repetată şi/sau îndelungată a imunomodulatorilor bacterieni poate determina, o "paralizie" a diferitelor componente ale sistemului imunitar.

1096

Imunomodulatori din fracţiuni subcelulare bacteriene

- Sunt amestecuri:
  - Ribomunyl → ribozomi bacterieni ai principalelor tulpini bacteriene întâlnite în afecţiunile respiratorii: *K. pneumoniae, S. pneumoniae, S. pyogenes, H. influenzae,* plus fracţiuni glicocproteice membranare din *K. pneumoniae.* Fracţiunile selectate induc un răspuns imunitar lărgit şi prelungit.
  - D53 → fracţiuni ribozomale de: *K. pneumoniae, S. pneumoniae, S. pyogenes A12, H. influenzae* şi proteoglicani de *K. pneumoniae*
- Mecanisme de acţiune:
  - stimulează proliferarea şi activarea macrofagelor, creşte capacitatea lor de fagocitoză şi producţia de citokine;
  - stimulează diferenţierea limfocitelor B şi producţia de IgG şi IgM;
  - produc creşterea nivelurilor de IgA salivare la om: imunoglobuline anticorpi anti-*S. pyogenes,* anti-*S. pneumoniae,* anti-*K. pneumoniae,* anti-*H. influenzae;*

1097

Imunomodulatori din fracţiuni subcelulare bacteriene (continuare)

- Mecanisme de acţiune (continuare):
  - stimulează proliferarea şi diferenţierea limfocitelor T şi creşte producţia lor de citokine;
  - cresc rezistenţa antiinfecţioasă faţă de virusuri şi bacterii.
- Indicaţii:
  - Ribomunyl → laringite acute şi cronice; rinofaringite acute şi cronice; angine; sinuzite acute şi cronice; otite; bronşite acute şi cronice; pneumonii bacteriene; bronhopneumopatii cronice; astm bronşic cu evoluţie îndelungată.
  - D_{53} → prevenirea infecţiilor postamigdalectomie.

1098

BIBLIOGRAFIE

1. *** The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, Seventh Edition, Editors Beers M.H., Berkow R., Bogin R.M., Fletcher A.J., published by Merck Research Laboratories, 1999;
2. *** USP The United States Pharmacopeia, 23rd edition, The National Formulary, 18th edition, official from January 1, 1995, U.S.P. Convention, Inc., 120601, Twinbrook Parkway, Rockwille, MD 20852, 1924 1938;
3. Adatia FA, Damji KF. Chronic open-angle glaucoma. Review for primary care physicians. Can Fam Physician. 2005 Sep;51:1229-37.
4. Agenția Națională a Medicamentului – Farmacopeea română. Ediția a X-a, Editura Medicală, 2008
5. Aiache J.M., Besnier J.G., Buri P., Leblanc P.P., Lesne M. et al – Traite de biopharmacie et pharmacocinetique, deuxieme edition, Editions Vigot, Paris et les Presses de l'Universite de Montreal, 1990;
6. Al Mofleh IA, Al Rashed RS. Nonsteroidal, antiinflammatory drug-induced gastrointestinal injuries and related adverse reactions: Epidemiology, pathogenesis and management. Saudi J Gastroenterol. 2007 Jul-Sep;13(3):107-13.
7. Albers GW. Role of ticlopidine for prevention of stroke. Stroke. 1992 Jun;23(6):912-6.
8. Allikmets K. Aliskiren--an orally active renin inhibitor. Review of pharmacology, pharmacodynamics, kinetics, and clinical potential in the treatment of hypertension. Vasc Health Risk Manag. 2007;3(6):809-15.
9. Alvan G., Bertilsson L. et al - Moving Toward Genetic Profiling in Patient Care: The Scope and Rationale of Pharmacogenetic/Ecogenetic Investigation, Drug Metabolism and Disposition, vol. 29, no. 4 (2), 580-585, 2001
10. Ament PW, Jamshed N, Horne JP. Linezolid: its role in the treatment of gram-positive, drug-resistant bacterial infections. Am Fam Physician. 2002 Feb 15;65(4):663-70.
11. Anderson D, Macnee W. Targeted treatment in COPD: a multi-system approach for a multi-system disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2009;4(2):321-35.
12. Anderson GP, Lindén A, Rabe KF. Why are long-acting beta-adrenoceptor agonists long-acting? Eur Respir J. 1994 Mar;7(3):569-78.
13. Andersson KE. Pharmacology of penile erection. Pharmacol Rev. 2001 Sep;53(3):417-50.
14. Annane D, Fan E, Herridge MS. Pro-con debate: steroid use in ACTH non-responsive septic shock patients with high baseline cortisol levels. Crit Care. 2006;10(2):210.
15. Arabi Y, Al Knawy B, Barkun AN, Bardou M. Pro/con debate: octreotide has an important role in the treatment of gastrointestinal bleeding of unknown origin? Crit Care. 2006;10(4):218.
16. Armijo JA, Adin J, Sánchez MB. [Mechanism of action of antiepileptic drugs and new antiepileptic drugs] Rev Neurol. 2006 Oct 10;43 Suppl 1:S17-41.
17. Arpino G, Wiechmann L, Osborne CK, Schiff R. Crosstalk between the estrogen receptor and the HER tyrosine kinase receptor family: molecular mechanism and clinical implications for endocrine therapy resistance. Endocr Rev. 2008 Apr;29(2):217-33.
18. Artigas F, Nutt DJ, Shelton R. Mechanism of action of antidepressants. Psychopharmacol Bull. 2002 Summer;36 Suppl 2:123-32.
19. Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. Br J Psychiatry. 2001 Feb;178:101-6.
20. Atkinson A.J. Jr., Abernethy D.R., Daniels C.E., Dedrick R., Markey S.P. (Editors) Principles of Clinical Pharmacology, Second Edition, Academic Press Elsevier, 2007
21. Azanza JR, García Quetglas E, Sádaba B, Gómez-Giu A. [Tenofovir: pharmacology and interactions] Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008 Jun;26 Suppl 8:2-6.
22. Azanza JR, García-Quetglas E, Sádaba B. [Pharmacology of azoles] Rev Iberoam Micol. 2007 Sep 30;24(3):223-7.
23. Baca E, Azanza JR, Giner J, Saiz-Ruiz J, Vallejo J, Diez T, Madrigal M. Ziprasidone: from pharmacology to the clinical practice. One year of experience. Actas Esp Psiquiatr. 2005 Sep-Oct;33(5):311-24.
24. Bailey DG, Dresser GK. Interactions between grapefruit juice and cardiovascular drugs. Am J Cardiovasc Drugs 2004;4:281–97.
25. Banner KH, Page CP. Theophylline and selective phosphodiesterase inhibitors as anti-inflammatory drugs in the treatment of bronchial asthma. Eur Respir J. 1995 Jun;8(6):996-1000.
26. Barnard EA, Skolnick P, Olsen RW, Mohler H, Sieghart W, Biggio G, Braestrup C, Bateson AN, Langer SZ. International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of gamma-aminobutyric acidA receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function. Pharmacol Rev. 1998 Jun;50(2):291-313.
27. Bartlett JG. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections. Top HIV Med. 2008 Dec;16(5):151-5.
28. Baxter K. Stockley's Drug Interactions, Eighth edition, Edited by London Chicago Pharmaceutical Press, 2008
29. Bello C, Sotomayor EM. Monoclonal antibodies for B-cell lymphomas: rituximab and beyond. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2007:233-42.
30. Ben-Abraham R, Ogorek D, Weinbroum AA. Dexmedetomidine: a promising agent for anesthesia and perioperative care. Isr Med Assoc J. 2000 Oct;2(10):793-6.
31. Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. Endocr Rev. 2001 Dec;22(6):724-63.
32. Bennett P. N., Brown M.J. Clinical pharmacology, 10th edition, Edited by Churchill Livingstone, 2008
33. Berdis AJ. DNA polymerases as therapeutic targets. Biochemistry. 2008 Aug 12;47(32):8253-60.
34. Berl T. Angiotensin-converting enzyme inhibitors versus AT1 receptor antagonist in cardiovascular and renal protection: the case for AT1 receptor antagonist. J Am Soc Nephrol. 2004 Jan;15 Suppl 1:S71-6.
35. Bisognano JD, McLaughlin T, Roberts CS, Tang SS. Calcium channel blockers, angiotensin receptor blockers, and angiotensin-converting enzyme inhibitors: effectiveness in combination with diuretics or beta-blockers for treating hypertension. Vasc Health Risk Manag. 2007;3(5):579-85.
36. Bodenner D, Redman C, Riggs A. Teriparatide in the management of osteoporosis. Clin Interv Aging. 2007;2(4):499-507.
37. Boloña ER, Uraga MV, Haddad RM, Tracz MJ, Sideras K, Kennedy CC, Caples SM, Erwin PJ, Montori VM. Testosterone use in men with sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Mayo Clin Proc. 2007 Jan;82(1):20-8.

38. Boswell-Smith V, Spina D, Page CP. Phosphodiesterase inhibitors. Br J Pharmacol. 2006 Jan;147 Suppl 1:S252-7.
39. Bowery NG, Bettler B, Froestl W, Gallagher JP, Marshall F, Raiteri M, Bonner TI, Enna SJ. International Union of Pharmacology. XXXIII. Mammalian gamma-aminobutyric acid(B) receptors: structure and function. Pharmacol Rev. 2002 Jun;54(2):247-64.
40. Bowman WC. Neuromuscular block. Br J Pharmacol. 2006 Jan;147 Suppl 1:S277-86.
41. Boyle PJ., Freeman JS: Application of Incretinmimetics and Dipeptidyl-peptidase-IV Inhibitors in Managing Type 2 Diabetes Mellitus.J Am Osteopath Assoc; 2007, 107 (suppl 3):S10-16
42. Libby P., Bonow R., Mann D.L., Zipes D.P., Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th edition, Edited by Saunders, 2008
43. Briggs DD Jr. Chronic obstructive pulmonary disease overview: prevalence, pathogenesis, and treatment. J Manag Care Pharm. 2004 Jul;10(4 Suppl):S3-10.
44. Brink AJ, Feldman C, Grolman DC, Muckart D, Pretorius J, Richards GA, Senekal M, Sieling W. Appropriate use of the carbapenems. S Afr Med J. 2004 Oct;94(10 Pt 2):857-61.
45. Brody T.M., Larner J., Minneman K.P. – Human Pharmacology: molecular to clinical, third edition, by Mosby Year Book Inc, 1998;
46. Buckley PF. Update on the treatment and management of schizophrenia and bipolar disorder. CNS Spectr. 2008 Feb;13(2 Suppl 1):1-10; quiz 11-2.
47. Burt DR, Kamatchi GL. GABAA receptor subtypes: from pharmacology to molecular biology. FASEB J. 1991 Nov;5(14):2916-23.
48. Bylund DB. Subtypes of alpha 1- and alpha 2-adrenergic receptors. FASEB J. 1992 Feb 1;6(3):832-9.
49. Bymaster FP, Felder CC. Role of the cholinergic muscarinic system in bipolar disorder and related mechanism of action of antipsychotic agents. Mol Psychiatry. 2002;7 Suppl 1:S57-63.
50. Cady R, Schreiber C. Sumatriptan: update and review. Expert Opin Pharmacother. 2006 Aug;7(11):1503-14.
51. Calvo J, Martínez-Martínez L. [Antimicrobial mechanisms of action] Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009 Jan;27(1):44-52.
52. Cameo P, Srisuparp S, Strakova Z, Fazleabas AT. Chorionic gonadotropin and uterine dialogue in the primate. Reprod Biol Endocrinol. 2004 Jul 5;2:50.
53. Campistol J. [Orally administered drugs in the treatment of spasticity] Rev Neurol. 2003 Jul 1-15;37(1):70-4.
54. Carpenter R, Miller WR. Role of aromatase inhibitors in breast cancer. Br J Cancer. 2005 Aug;93 Suppl 1:S1-5.
55. Castro A, Valldeoriola F, Linazasoro G, Rodriguez-Oroz MC, Stochi F, Marin C, Rodriguez M, Vaamonde J, Jenner P, Alvarez L, Pavon N, Macias R, Luquin MR, Hernandez B, Grandas F, Gimenez-Roldan S, Tolosa E, Obeso JA. [Optimization of use of levodopa in Parkinson's disease: role of levodopa-carbidopa-entacapone combination.] Neurologia. 2005 May;20(4):180-8.
56. Catalán M, Montejo JC. [Systemic antifungals. Pharmacodynamics and pharmacokinetics] Rev Iberoam Micol. 2006 Mar;23(1):39-49.
57. Caulfield MP, Birdsall NJ. International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. Pharmacol Rev. 1998 Jun;50(2):279-90.
58. Cernik C, Gallina K, Brodell RT. The treatment of herpes simplex infections: an evidence-based review. Arch Intern Med. 2008 Jun 9;168(11):1137-44.
59. Chagan L, Joselovich A, Asherova L, Cheng JW. Use of alternative pharmacotherapy in management of cardiovascular diseases. Am J Manag Care. 2002 Mar;8(3):270-85; quiz 286-8.
60. Chan RY, Kwok AK. Ocular toxicity of ethambutol. Hong Kong Med J. 2006 Feb;12(1):56-60.
61. Chang G.W.M., Kam P.C.A. – The physiological and pharmacological roles of cytochrome P450 isoenyimes. Anesthesia, vol. 54, no.1, 42-51, 1999
62. Chapman JR, Nankivell BJ. Nephrotoxicity of ciclosporin A: short-term gain, long-term pain? Nephrol Dial Transplant. 2006 Aug;21(8):2060-3.
63. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Fry-Smith A, Harris G, Taylor RS. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2008 Apr;12(11):1-278,
64. Cheng AY, Fantus IG. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. CMAJ. 2005 Jan 18;172(2):213-26.
65. Cheng JH, Kamiya K, Kodama I. Carvedilol and vesnarinone: new antiarrhythmic approach in heart failure therapy. Acta Pharmacol Sin. 2001 Mar;22(3):193-200.
66. Chlebicki MP, Kurup A. Vancomycin-resistant enterococcus: a review from a Singapore perspective. Ann Acad Med Singapore. 2008 Oct;37(10):861-9.
67. Chrysant GS, Nguyen PK. Moexipril and left ventricular hypertrophy. Vasc Health Risk Manag. 2007;3(1):23-30.
68. Chuang YC, Thomas CA, Tyagi S, Yoshimura N, Tyagi P, Chancellor MB. Human urine with solifenacin intake but not tolterodine or darifenacin intake blocks detrusor overactivity. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2008 Oct;19(10):1353-7.
69. Chughtai B, Levin R, De E. Choice of antimuscarinic agents for overactive bladder in the older patient: focus on darifenacin. Clin Interv Aging. 2008;3(3):503-9.
70. Collignon PJ. Antibiotic resistance. Med J Aust. 2002 Sep 16;177(6):325-9.
71. Coombes RC, Harper-Wynne C, Dowsett M. Aromatase inhibitors and their use in the sequential setting. Endocr Relat Cancer. 1999 Jun;6(2):259-63.
72. Cooper RG, Magwere T. Chloroquine: novel uses & manifestations. Indian J Med Res. 2008 Apr;127(4):305-16.
73. Costall B, Naylor RJ. Neuropharmacology of emesis in relation to clinical response. Br J Cancer Suppl. 1992 Dec;19:S2-7; discussion S7-8.
74. Cottagnoud P. Daptomycin: a new treatment for insidious infections due to gram-positive pathogens. Swiss Med Wkly. 2008 Feb 23;138(7-8):93-9.
75. Craig C.R., Stitzel R.E. Modern Pharmacology with Clinical Applications, 5th edition, Little Brown & Co, 1997
76. Cristea Aurelia Nicoleta - Tratat de farmacologie, editia I, Editura Medicala, 2006
77. Crofford LJ, Lipsky PE, Brooks P, Abramson SB, Simon LS, Van de Putte LBA. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors. Arthritis Rheum. 2000;43:4-13.
78. Cronstein BN. Low-dose methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. Pharmacol Rev. 2005 Jun;57(2):163-72.
79. Curtiss FR. Omalizumab and other new drug therapies occupy a small space in asthma disease management. J Manag Care Pharm. 2009 Apr;15(3):289-93.
80. Daeffler L, Schmidlin F, Gies JP, Landry Y. Inverse agonist activity of pirenzepine at M2 muscarinic acetylcholine receptors. Br J Pharmacol. 1999 Mar;126(5):1246-52Oggero R, Garbo G, Savino F, Mostert M. Dietary modifications versus dicyclomine hydrochloride in the treatment of severe infantile colics. Acta Paediatr. 1994 Feb;83(2):222-5
81. Dale M.M., Foreman C.J., Tai-Ping D.F. Textbook of Immunopharmacology, Third Edition, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1994
82. Danhof M., Mandema J.W., Hoogerkamp A., Mathot R.A.A. – Pharmacokinetics – Pharmacodinamics modelling in preclinical investigations: principles and perspectives, European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 1993, vol. 18, no. 1, 41 47;
83. Davies NM, Good RL, Roupe KA, Yáñez JA. Cyclooxygenase-3: axiom, dogma, anomaly, enigma or splice error?--Not as easy as 1, 2, 3. J Pharm Pharm Sci. 2004 Jul 9;7(2):217-26.
84. Davies RO, Gomez HJ, Irvin JD, Walker JF. An overview of the clinical pharmacology of enalapril. Br J Clin Pharmacol. 1984;18 Suppl 2:215S-229S.

85. Davis BD. Mechanism of bactericidal action of aminoglycosides. Microbiol Rev. 1987 Sep;51(3):341-50.
86. de Caestecker JS, Jazrawi RP, Petroni ML, Northfield TC. Ursodeoxycholic acid in chronic liver disease. Gut. 1991 Sep;32(9):1061-5.
87. de Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger T. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. Pharmacol Rev. 2000 Sep;52(3):415-72.
88. De Ponti F. Pharmacology of serotonin: what a clinician should know. Gut. 2004 Oct;53(10):1520-35.
89. DeCamp LR, Byerley JS, Doshi N, Steiner MJ. Use of antiemetic agents in acute gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. Arch Pediatr Adolesc Med. 2008 Sep;162(9):858-65.
90. del Cuvillo A, Mullol J, Bartra J, Dávila I, Jáuregui I, Montoro J, Sastre J, Valero AL. Comparative pharmacology of the H1 antihistamines. J Investig Allergol Clin Immunol. 2006;16 Suppl 1:3-12.
91. Dempsey OJ. Leukotriene receptor antagonist therapy. Postgrad Med J. 2000 Dec;76(902):767-73.
92. Demssie YN, Younis N, Soran H. The role of insulin detemir in overweight type 2 diabetes management. Vasc Health Risk Manag. 2009;5(3):553-60.
93. Dendorfer A, Wolfrum S, Dominiak P. Pharmacology and cardiovascular implications of the kinin-kallikrein system. Jpn J Pharmacol. 1999 Apr;79(4):403-26.
94. Dent J. Review article: pharmacology of esomeprazole and comparisons with omeprazole. Aliment Pharmacol Ther. 2003 Feb;17 Suppl 1:5-9.
95. Derendorf H., Meibohm B. - Modeling of Pharmacokinetic: Pharmacodynamic (PK:PD) Relationships: Concept and Perspectives, Pharmaceutical Research, 1999, vol. 16, no. 2, 176 85;
96. Di Palma JA. Expert commentary--new developments in the treatment of constipation. MedGenMed. 2005 Jan 1;7(1):17.
97. Docherty JR. Pharmacology of stimulants prohibited by the World Anti-Doping Agency (WADA). Br J Pharmacol. 2008 Jun;154(3):606-22.
98. Dominguez Gil A. – Contribution of biopharmaceutics and Pharmacokinetics to improve drug therapy, European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 1993, vol. 18, no. 1, 1 5;
99. Döring G, Conway SP, Heijerman HG, Hodson ME, Hoiby N, Smyth A, Touw DJ. Antibiotic therapy against Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis: a European consensus. Eur Respir J. 2000 Oct;16(4):749-67.
100. Dowling P. Clinical pharmacology update. Insulin. Can Vet J. 2006 Jul;47(7):711-2, 714-5.
101. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. Mayo Clin Proc. 2008 Sep;83(9):1032-45.
102. Dressler D, Saberi FA, Barbosa ER. Botulinum toxin: mechanisms of action. Arq Neuropsiquiatr. 2005 Mar;63(1):180-5.
103. Dubin A, Mak P, Dubin G, Rzychon M, Stec-Niemczyk J, Wladyka B, Maziarka K, Chmiel D. New generation of peptide antibiotics. Acta Biochim Pol. 2005;52(3):633-8.
104. Duffus J.H., Worth H.G.J. Fundamental Toxicology, Edited by RSC Publishing, 2006
105. Duncan M, Davison JS, Sharkey KA. Review article: endocannabinoids and their receptors in the enteric nervous system. Aliment Pharmacol Ther. 2005 Oct 15;22(8):667-83.
106. Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kolh P, Lockowandt U, Nashef SA; EACTS Audit and Guidelines Committee. Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2008 Jul;34(1):73-92.
107. Ebadi M. Desk Reference of Clinical Pharmacology, second edition, CRC Press, Taylor and Francis Group, 2008
108. Eddy NB, Friebel H, Hahn KJ, Halbach H. Codeine and its alternates for pain and cough relief. 3. The antitussive action of codeine--mechanism, methodology and evaluation. Bull World Health Organ. 1969;40(3):425-54.
109. Ellis D. Amphotericin B: spectrum and resistance. J Antimicrob Chemother. 2002 Feb;49 Suppl 1:7-10.
110. Endimiani A, Perez F, Bonomo RA. Cefepime: a reappraisal in an era of increasing antimicrobial resistance. Expert Rev Anti Infect Ther. 2008 Dec;6(6):805-24.
111. Espona M, Ferrández O, Grau S, Carmona A. [Enfuvirtide: first drug of a new family of antiretroviral agents] Farm Hosp. 2005 Nov-Dec;29(6):375-83.
112. European Society of Cardiology. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. Eur Heart J. 2004 Jan;25(2):166-81.
113. Evans W.E., McLeod H.L. - Pharmacogenomics – Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects, N. Engl. J. Med., vol. 348, no. 6, 538-549, 2003
114. Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ, eds. Applied pharmacokinetics: Principles of therapeutic drug monitoring. 3rd ed. Vancouver, WA: Applied Therapeutics; 1992.
115. Evers BM, Parekh D, Townsend CM Jr, Thompson JC. Somatostatin and analogues in the treatment of cancer. A review. Ann Surg. 1991 Mar;213(3):190-8.
116. Falagas ME, Manta KG, Ntziora F, Vardakas KZ. Linezolid for the treatment of patients with endocarditis: a systematic review of the published evidence. J Antimicrob Chemother. 2006 Aug;58(2):273-80.
117. Fantegrossi WE, Murnane KS, Reissig CJ. The behavioral pharmacology of hallucinogens. Biochem Pharmacol. 2008 Jan 1;75(1):17-33.
118. Fauci AS, Braunwald E., Isselbacher K.J., Wilson J.D., Martin J.B., Kasper D.L., Hauser S.L., Longo D.L. Harrison – Principiile medicinei interne, Ediția 14 în limba română, editura TEORA, 2003
119. Fayyaz M, Lackner JM. Serotonin receptor modulators in the treatment of irritable bowel syndrome. Ther Clin Risk Manag. 2008 Feb;4(1):41-8.
120. Fidock DA, Eastman RT, Ward SA, Meshnick SR. Recent highlights in antimalarial drug resistance and chemotherapy research. Trends Parasitol. 2008 Dec;24(12):537-44.
121. Finch RG, Eliopoulos GM. Safety and efficacy of glycopeptide antibiotics. J Antimicrob Chemother. 2005 Mar;55 Suppl 2:ii5-13.
122. Findlay I. Physiological modulation of inactivation in L-type Ca2+ channels: one switch. J Physiol. 2004 Jan 15;554(Pt 2):275-83.
123. Fisher NDL, Hollenberg NK. Renin inhibition: What are the therapeutic opportunities? J Am Soc Nephrol 2005; 16: 592–599.
124. Flanagan R.J., Jones L.A. Antidotes, Edited by London New York Taylor and Francis Group, 2002
125. Fleisch H., Bisphosphonates in bones diseases: from the laboratory ro the patient. Ed. Academic Press, San Diego, U.S.A., 2000, pp. 123-152;
126. Flexner C: What's in a trough? Therapeutic drug monitoring and antiretroviral regimens. The Hopkins HIV Report, January 2000
127. Flockhart D.A., Tanus-Santos J.E. – Implications of Cytochrome P450 Interactions When Prescribing Medication for Hypertension, Arch. Intern. Med., vol. 162, 405-412, 2002
128. Floras JS. Epinephrine and the genesis of hypertension. Hypertension. 1992 Jan;19(1):1-18.
129. Ford AC, Malfertheiner P, Giguere M, Santana J, Khan M, Moayyedi P. Adverse events with bismuth salts for Helicobacter pylori eradication: systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol. 2008 Dec 28;14(48):7361-70.
130. Fredholm BB, IJzerman AP, Jacobson KA, Klotz KN, Linden J. International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors. Pharmacol Rev. 2001 Dec;53(4):527-52.
131. Freeman R. The treatment of neuropathic pain. CNS Spectr. 2005 Sep;10(9):698-706.
132. Fukuto TR. Mechanism of action of organophosphorus and carbamate insecticides. Environ Health Perspect. 1990 Jul;87:245-54.

133. Fulga I. - Farmacologie, Ed. Medicala Bucuresti, 2004
134. Funder JW. The nongenomic actions of aldosterone. Endocr Rev. 2005 May;26(3):313-21.
135. Furet Y., Bechtel Y. et al – Pertinence clinique du polymorphisme génétique de la N-acétyltransférase de type 2 (NAT2), Thérapie, vol. 57, no. 5, 427-431, 2002
136. Gardner TB, Hill DR Treatment of giardiasis. Clin Microbiol Rev. 2001 Jan;14(1):114-28.
137. Garte S., Gaspari L. et al – Metabolic Gene Polymorphism Frequencies in Control Populations, Cancer Epidemiol. Biomarkers & Prevention, vol. 10, 1239-1248, 2001;
138. Gemzell-Danielsson K, Marions L. Mechanisms of action of mifepristone and levonorgestrel when used for emergency contraception. Hum Reprod Update. 2004 Jul-Aug;10(4):341-8.
139. Gheorghiade M, Adams KF Jr, Colucci WS. Digoxin in the management of cardiovascular disorders. Circulation. 2004 Jun 22;109(24):2959-64.
140. Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. Br J Pharmacol. 2007 Jul;151(6):737-48.
141. Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. Br J Pharmacol. 2007 Jul;151(6):737-48.
142. Glasier A. Emergency contraception. Br Med Bull. 2000;56(3):729-38.
143. Goadsby PJ, Boes CJ. Zolmitriptan: differences from sumatriptan. Curr Med Res Opin. 2001;17 Suppl 1:s46-50.
144. Goldenberg I, Benderly M, Goldbourt U. Update on the use of fibrates: focus on bezafibrate. Vasc Health Risk Manag. 2008;4(1):131-41.
145. Gonnelli S, Petrioli R. Aromatase inhibitors, efficacy and metabolic risk in the treatment of postmenopausal women with early breast cancer. Clin Interv Aging. 2008;3(4):647-57.
146. Gould CV, McDonald LC. Bench-to-bedside review: Clostridium difficile colitis. Crit Care. 2008;12(1):203.
147. Graesslin O, Quereux C. [Update on contraception] J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2005 Oct;34(6):529-56.
148. Granizo JJ, Pía Rodicio M, Manso FJ, Giménez MJ. [Tinidazole: a classical anaerobical drug with multiple potential uses nowadays] Rev Esp Quimioter. 2009 Jun;22(2):106-14.
149. Green AR, Mechan AO, Elliott JM, O'Shea E, Colado MI. The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"). Pharmacol Rev. 2003 Sep;55(3):463-508.
150. Greenberg ML, Cammack N. Resistance to enfuvirtide, the first HIV fusion inhibitor. J Antimicrob Chemother. 2004 Aug;54(2):333-40.
151. Greger R. New insights into the molecular mechanism of the action of diuretics. Nephrol Dial Transplant. 1999 Mar;14(3):536-40.
152. Grigore L, Norata GD, Catapano AL. Combination therapy in cholesterol reduction: focus on ezetimibe and statins. Vasc Health Risk Manag. 2008;4(2):267-78.
153. Guay DR. Trospium chloride: an update on a quaternary anticholinergic for treatment of urge urinary incontinence. Ther Clin Risk Manag. 2005 Jun;1(2):157-67.
154. Gunput MD. Review article: clinical pharmacology of alosetron. Aliment Pharmacol Ther. 1999 May;13 Suppl 2:70-6.
155. Gupta V. An update on newer beta-lactamases. Indian J Med Res. 2007 Nov;126(5):417-27.
156. Gupta V.An update on newer beta-lactamases. Indian J Med Res. 2007 Nov;126(5):417-27.
157. Haddad RM, Kennedy CC, Caples SM, Tracz MJ, Boloña ER, Sideras K, Uraga MV, Erwin PJ, Montori VM. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Mayo Clin Proc. 2007 Jan;82(1):29-39.
158. Halabi A, Kirch W. Negative chronotropic effects of nizatidine. Gut. 1991 Jun;32(6):630-4
159. Hallas J, Lauritsen J, Villadsen HD, Gram LF. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal bleeding: identifying high-risk groups by excess risk estimates. Scand J Gastroenterol. 1995;30:438-444.
160. Handelsman DJ, Heather A. Androgen abuse in sports. Asian J Androl. 2008 May;10(3):403-15.
161. Harada S, Ishii Y, Yamaguchi K. Extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical laboratory and therapy. Korean J Lab Med. 2008 Dec;28(6):401-12.
162. Hardman JG, Limbird LE, Gilman A. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
163. Harris RC, Breyer MD. Update on cyclooxygenase-2 inhibitors. Clin J Am Soc Nephrol. 2006 Mar;1(2):236-45.
164. Harrison S.C. Viral membrane fusion. Nat Struct Mol Biol. 2008 Jul;15(7):690-8.
165. Hay DW. Pharmacology of leukotriene receptor antagonists. More than inhibitors of bronchoconstriction. Chest. 1997 Feb;111(2 Suppl):35S-45S.
166. Hayashi K, Wakino S, Sugano N, Ozawa Y, Homma K, Saruta T. Ca2+ channel subtypes and pharmacology in the kidney. Circ Res. 2007 Feb 16;100(3):342-53.
167. Heard KJ. Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. N Engl J Med. 2008 Jul 17;359(3):285-92.
168. Hellinger JA, Cohen CJ, Stein AJ, Gallant JE, Gathe J, Keiser P. Efficacy of nelfinavir in patients switched from ritonavir/saquinavir combination antiretroviral therapy. HIV Clin Trials. 2000 Sep-Oct;1(2):25-8.
169. Hendeles L, Massanari M, Weinberger M. Update on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of theophylline. Chest. 1985 Aug;88(2 Suppl):103S-111S.
170. Heraghty JL, Henderson AJ. Highlights in asthma 2005. Arch Dis Child. 2006 May;91(5):422-5.
171. Herbrecht R, Nivoix Y, Fohrer C, Natarajan-Amé S, Letscher-Bru V. Management of systemic fungal infections: alternatives to itraconazole. J Antimicrob Chemother. 2005 Sep;56 Suppl 1:i39-i48.
172. Hilário MO, Terreri MT, Len CA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase 2 inhibitors. J Pediatr (Rio J). 2006 Nov;82(5 Suppl):S206-12
173. Hill SJ, Ganellin CR, Timmerman H, Schwartz JC, Shankley NP, Young JM, Schunack W, Levi R, Haas HL. International Union of Pharmacology. XIII. Classification of histamine receptors. Pharmacol Rev. 1997 Sep;49(3):253-78.
174. Hinrichsen H, Halabi A, Fuhrmann G, Kirch W. Dose-dependent heart rate reducing effect of nizatidine, a histamine H2-receptor antagonist. Br J Clin Pharmacol. 1993 May;35(5):461-6.
175. Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, Deykin D. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. Chest. 2001 Jan;119(1 Suppl):8S-21S.
176. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, Deykin D, Brandt JT. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. Chest. 1998 Nov;114(5 Suppl):445S-469S.
177. Hirsh J, Raschke R, Warkentin TE, Dalen JE, Deykin D, Poller L. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. Chest. 1995 Oct;108(4 Suppl):258S-275S.
178. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, Wells PS. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. Arch Intern Med. 2005 May 23;165(10):1095-106.
179. Hooper DC, Wolfson JS. The fluoroquinolones: pharmacology, clinical uses, and toxicities in humans. Antimicrob Agents Chemother. 1985 Nov;28(5):716-21.
180. Horlocker TT, Heit JA. Low molecular weight heparin: biochemistry, pharmacology, perioperative prophylaxis regimens, and guidelines for regional anesthetic management. Anesth Analg. 1997 Oct;85(4):874-85.
181. Hoskin DW, Ramamoorthy A. Studies on anticancer activities of antimicrobial peptides. Biochim Biophys Acta. 2008 Feb;1778(2):357-75.

182. Houin G. – Pharmacocinetique, Association des Ensignants de Pharmacology des U.F.R. de Pharmacie, Ellipses, 1990;
183. Howell A. Future use of selective estrogen receptor modulators and aromatase inhibitors. Clin Cancer Res 2001; 7: 4402s-4410s.
184. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, Felder CC, Herkenham M, Mackie K, Martin BR, Mechoulam R, Pertwee RG. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. Pharmacol Rev. 2002 Jun;54(2):161-202.
185. Hrdina PD. Pharmacology of serotonin uptake inhibitors: focus on fluvoxamine. J Psychiatry Neurosci. 1991 Jul;16(2 Suppl 1):10-8.
186. Hughes DB, Britton ML. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers for prevention and treatment of nephropathy associated with type 2 diabetes mellitus. Pharmacotherapy. 2005 Nov;25(11):1602-20.
187. Ingelman-Sundberg M. - Implications of Polymorphic Cytochrome P450-Dependent Drug Metabolism for Drug Development, Drug Metabolism and Disposition, vol. 29, no. 4(2), 570-573, 2001
188. Inturrisi CE. Pharmacology of methadone and its isomers. Minerva Anestesiol. 2005 Jul-Aug;71(7-8):435-7.
189. Ito K, Ohtani H, Sawada Y. Assessment of alpha1-adrenoceptor antagonists in benign prostatic hyperplasia based on the receptor occupancy theory. Br J Clin Pharmacol. 2007 Apr;63(4):394-403.
190. Jackowski L, Stocks N, Rowett D. Reducing the risk of adverse thrombotic events - The role of aspirin and clopidogrel. Aust Fam Physician. 2008 Sep;37(9):721-3, 725-6.
191. Jefferson JW. Lamotrigine in psychiatry: pharmacology and therapeutics. CNS Spectr. 2005 Mar;10(3):224-32.
192. Jenssen H, Hamill P, Hancock RE. Peptide antimicrobial agents. Clin Microbiol Rev. 2006 Jul;19(3):491-511.
193. Johnson M. The beta-adrenoceptor. Am J Respir Crit Care Med. 1998 Nov;158(5 Pt 3):S146-53.
194. Jordan BA, Cvejic S, Devi LA. Opioids and their complicated receptor complexes. Neuropsychopharmacology. 2000 Oct;23(4 Suppl):S5-S18.
195. Jordan VC, Mittal S, Gosden B, Koch R, Lieberman ME. Structure-activity relationships of estrogens. Environ Health Perspect. 1985 Sep;61:97-110.
196. Kadi F. Cellular and molecular mechanisms responsible for the action of testosterone on human skeletal muscle. A basis for illegal performance enhancement. Br J Pharmacol. 2008 Jun;154(3):522-8.
197. Kahn CR, White MF. The insulin receptor and the molecular mechanism of insulin action. J Clin Invest. 1988 Oct;82(4):1151-6.
198. Kalant H. The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs. CMAJ. 2001 Oct 2;165(7):917-28.
199. Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology. 9th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2004.
200. Kaur R, Kashyap B, Bhalla P. Onychomycosis--epidemiology, diagnosis and management. Indian J Med Microbiol. 2008 Apr-Jun;26(2):108-16.
201. Kicman AT. Pharmacology of anabolic steroids. Br J Pharmacol. 2008 Jun;154(3):502-21.
202. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update.Ann Intern Med. 2002 Jul 2;137(1):25-33.
203. Kistler PM, Obeyesekere MN. Pharmacologic management of tachycardia. Aust Fam Physician. 2007 Jul;36(7):500-5.
204. Kobayashi S, Endou M, Sakuraya F, Matsuda N, Zhang XH, Azuma M, Echigo N, Kemmotsu O, Hattori Y, Gando S. The sympathomimetic actions of l-ephedrine and d-pseudoephedrine: direct receptor activation or norepinephrine release? Anesth Analg. 2003 Nov;97(5):1239-45.
205. Koshimizu TA, Yamauchi J, Hirasawa A, Tanoue A, Tsujimoto G. Recent progress in alpha 1-adrenoceptor pharmacology. Biol Pharm Bull. 2002 Apr;25(4):401-8.
206. Kozuch PL, Hanauer SB. Treatment of inflammatory bowel disease: a review of medical therapy. World J Gastroenterol. 2008 Jan 21;14(3):354-77.
207. Krishna S, Bustamante L, Haynes RK, Staines HM. Artemisinins: their growing importance in medicine. Trends Pharmacol Sci. 2008 Oct;29(10):520-7.
208. Kwa AL, Tam VH, Falagas ME. Polymyxins: a review of the current status including recent developments. Ann Acad Med Singapore. 2008 Oct;37(10):870-83.
209. Lal S, Dorow PD, Venho KK, Chatterjee SS. Nedocromil sodium is more effective than cromolyn sodium for the treatment of chronic reversible obstructive airway disease. Chest. 1993 Aug;104(2):438-47.
210. Landman D, Georgescu C, Martin DA, Quale J. Polymyxins revisited. Clin Microbiol Rev. 2008 Jul;21(3):449-65.
211. Lauta VM. A review of the cytokine network in multiple myeloma: diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. Cancer. 2003 May
212. Le Popi – Guide de Traitement Maladie Infectieuses et Tropicales, College des Univesitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales, 2007
213. Leaf DE, Goldfarb DS. Mechanisms of action of acetazolamide in the prophylaxis and treatment of acute mountain sickness. J Appl Physiol. 2007 Apr;102(4):1313-22.
214. Lebovitz HE, Banerji MA. Insulin resistance and its treatment by thiazolidinediones. Recent Prog Horm Res. 2001;56:265-94.
215. Lee WL, Cheng MH, Chao HT, Wang PH. The role of selective estrogen receptor modulators on breast cancer: from tamoxifen to raloxifene. Taiwan J Obstet Gynecol. 2008 Mar;47(1):24-31.
216. LeGrand SB, Leskuski D, Zama I. Narrative review: furosemide for hypercalcemia: an unproven yet common practice. Ann Intern Med. 2008 Aug 19;149(4):259-63.
217. Leite CE, Mocelin CA, Petersen GO, Leal MB, Thiesen FV. Rimonabant: an antagonist drug of the endocannabinoid system for the treatment of obesity. Pharmacol Rep. 2009 Mar-Apr;61(2):217-24.
218. Leone FT, Fish JE, Szefler SJ, West SL. Systematic review of the evidence regarding potential complications of inhaled corticosteroid use in asthma: collaboration of American College of Chest Physicians, American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, and American College of Allergy, Asthma, and Immunology. Chest. 2003 Dec;124(6):2329-40.
219. Leone S, Di Cianni S, Casati A, Fanelli G. Pharmacology, toxicology, and clinical use of new long acting local anesthetics, ropivacaine and levobupivacaine. Biomed. 2008 Aug;79(2):92-105.
220. Leonhardt SA, Edwards DP. Mechanism of action of progesterone antagonists. Exp Biol Med (Maywood). 2002 Dec;227(11):969-80.
221. Leucuța S., Pop D.R. – Farmacocinetica, editura Dacia, Cluj Napoca, 1981;
222. Leucuța S.E. – Biofarmacie și farmacocinetică, Ed. Dacia, Cluj Napoca, 2002;
223. Lew EA. Review article: pharmacokinetic concerns in the selection of anti-ulcer therapy. Aliment Pharmacol Ther. 1999 Oct;13 Suppl 5:11-6.
224. Lieberman JA, Bymaster FP, Meltzer HY, Deutch AY, Duncan GE, Marx CE, Aprille JR, Dwyer DS, Li XM, Mahadik SP, Duman RS, Porter JH, Modica-Napolitano JS, Newton SS, Csernansky JG. Antipsychotic drugs: comparison in animal models of efficacy, neurotransmitter regulation, and neuroprotection. Pharmacol Rev. 2008 Sep;60(3):358-403.
225. Liles JT, Dabisch PA, Hude KE, Pradhan L, Varner KJ, Porter JR, Hicks AR, Corll C, Baber SR, Kadowitz PJ. Pressor responses to ephedrine are mediated by a direct mechanism in the rat. J Pharmacol Exp Ther. 2006 Jan;316(1):95-105.
226. Lines CR, McCarroll KA, Visser WH. Rizatriptan: pharmacological differences from sumatriptan and clinical results. Curr Med Res Opin. 2001;17 Suppl 1:s54-8.
227. Livermore DM. Linezolid in vitro: mechanism and antibacterial spectrum. J Antimicrob Chemother. 2003 May;51 Suppl 2:ii9-16.
228. Lohr, J.W., Willsky G.R., Acara M. – Renal Drug Metabolism, Pharmacological Reviews, vol.50, no. 1, 107-141, 1998

229. Longo-Sorbello GS, Bertino JR. Current understanding of methotrexate pharmacology and efficacy in acute leukemias. Use of newer antifolates in clinical trials. Haematologica. 2001 Feb;86(2):121-7.
230. Looareesuwan S, Chulay JD, Canfield CJ, Hutchinson DB. Malarone (atovaquone and proguanil hydrochloride): a review of its clinical development for treatment of malaria. Malarone Clinical Trials Study Group. Am J Trop Med Hyg. 1999 Apr;60(4):533-41.
231. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, Tendera M, Waagstein F, Kjekshus J, Lechat P, Torp-Pedersen C, Priori SG, Alonso García MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Fernández Burgos E, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, McGregor K, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Ardissino D, Avendano C, Blomström-Lundqvist C, Clément D, Drexler H, Ferrari R, Fox KA, Julian D, Kearney P, Klein W, Köber L, Mancia G, Nieminen M, Ruzillo W, Simoons M, Thygesen K, Tognoni G, Tritto I, Wallentin L; Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology; Comité de la ESC para la elaboracion de las Guías de Práctica Clínica. [Expert Consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease], Rev Esp Cardiol. 2004 Dec;57(12):1213-32.
232. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, Tendera M, Waagstein F, Kjekshus J, Lechat P, Torp-Pedersen C; Task ForceOn Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. Eur Heart J. 2004 Aug;25(15):1341-62.
233. Luellmann H, Mohr K, Hein L, and Bieger D – Color Atlas of Pharmacology, 3rd edition, Edition Thieme, Stuttgart, New York, 2005
234. Lukas RJ, Changeux JP, Le Novère N, Albuquerque EX, Balfour DJ, Berg DK, Bertrand D, Chiappinelli VA, Clarke PB, Collins AC, Dani JA, Grady SR, Kellar KJ, Lindstrom JM, Marks MJ, Quik M, Taylor PW, Wonnacott S. International Union of Pharmacology. XX. Current status of the nomenclature for nicotinic acetylcholine receptors and their subunits. Pharmacol Rev. 1999 Jun;51(2):397-401.
235. Lupuşoru C.E. – Farmacologie, vol. I, Ed. Moldova, Iaşi, 1994;
236. Lupuşoru C.E. – Imunofarmacologie, Ed. Alfa, Iaşi, Romania, 2001;
237. Lüscher TF. Endogenous and exogenous nitrates and their role in myocardial ischaemia. Br J Clin Pharmacol. 1992;34 Suppl 1:29S-35S.
238. Luzzaro F. [Fluoroquinolones and Gram-negative bacteria: antimicrobial activity and mechanisms of resistance] Infez Med. 2008 Apr;16 Suppl2:5-11.
239. Mackawa N, Nishina K, Mikawa K, Shiga M, Obara H. Comparison of pirenzepine, ranitidine, and pirenzepine-ranitidine combination for reducing preoperative gastric fluid acidity and volume in children. Br J Anaesth. 1998 Jan;80(1):53-7.
240. Main C, Bojke L, Griffin S, Norman G, Barbieri M, Mather L, Stark D, Palmer S, Riemsma R. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and paclitaxel for second-line or subsequent treatment of advanced ovarian cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2006 Mar;10(9):1-132.
241. Manlandro JJ Jr. Buprenorphine for office-based treatment of patients with opioid addiction. J Am Osteopath Assoc. 2005 Jun;105(6 Suppl 3):S8-13.
242. Männistö PT, Kaakkola S. Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. Pharmacol Rev. 1999 Dec;51(4):593-628.
243. Marti HH. Erythropoietin and the hypoxic brain. J Exp Biol. 2004 Aug;207(Pt 18):3233-42.
244. Martin BR. Identification of the endogenous cannabinoid system through integrative pharmacological approaches. J Pharmacol Exp Ther. 2002 Jun;301(3):790-6.
245. Martin TJ, Eisenach JC. Pharmacology of opioid and nonopioid analgesics in chronic pain states. J Pharmacol Exp Ther. 2001 Dec;299(3):811-7.
246. Martinez R. An update on the use of antifungal agents. J Bras Pneumol. 2006 Sep-Oct;32(5):449-60.
247. Masimasi N, Sivanandy MS, Thacker HL. Update on hormonal contraception. Cleve Clin J Med. 2007 Mar;74(3):186, 188-90, 193-4
248. Mason RP, Marche P, Hintze TH. Novel vascular biology of third-generation L-type calcium channel antagonists: ancillary actions of amlodipine. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003 Dec;23(12):2155-63.
249. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB, Powers B, Samsa GP, Gray RN. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. Ann Intern Med. 2008, Jan 1;148(1):16-29
250. McKinnon SJ, Goldberg LD, Peeples P, Walt JG, Bramley TJ. Current management of glaucoma and the need for complete therapy. Am J Manag Care. 2008 Feb;14(1 Suppl):S20-7.
251. Meltzer HY. The mechanism of action of novel antipsychotic drugs. Schizophr Bull. 1991;17(2):263-87.
252. Mensa J, García-Vázquez E, Vila J. [Macrolides, ketolides and streptogramins] Enferm Infecc Microbiol Clin. 2003 Apr;21(4):200-7; quiz 208, 219.
253. Meredith P.A. – Generic Drugs. Therapeutic Equivalence, Drug Safety, 1996, vol. 15, no. 4, 223 242;
254. Meyer JP, Persad R, Gillatt DA. Use of bacille Calmette-Guérin in superficial bladder cancer. Postgrad Med J. 2002 Aug;78(922):449-54.
255. Miner J, Hoffhines A. The discovery of aspirin's antithrombotic effects. Tex Heart Inst J. 2007;34(2):179-86.
256. Mini E, Nobili S, Caciagli B, Landini I, Mazzei T. Cellular pharmacology of gemcitabine. Ann Oncol. 2006 May;17 Suppl 5:v7-12.
257. Miravitlles M. Moxifloxacin in the management of exacerbations of chronic bronchitis and COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2007;2(3):191-204.
258. Mircioiu C. – Curs de biostatistică, Ed. U.M.F. Bucureşti, 1998;
259. Molina J, Cordero E, Palomino J, Pachón J. [Aminoglycosides and polymyxins.] Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009 Mar;27(3):178-88.
260. Montecucco F, Pende A, Mach F.The renin-angiotensin system modulates inflammatory processes in atherosclerosis: evidence from basic research and clinical studies. Mediators Inflamm. 2009;2009:752406.
261. Mufson EJ, Counts SE, Perez SE, Ginsberg SD. Cholinergic system during the progression of Alzheimer's disease: therapeutic implications. Expert Rev Neurother. 2008 Nov;8(11):1703-18.
262. Müller EE, Locatelli V, Cocchi D. Neuroendocrine control of growth hormone secretion. Physiol Rev. 1999 Apr;79(2):511-607.
263. Musial A, Bajda M, Malawska B. Recent developments in cholinesterases inhibitors for Alzheimer's disease treatment. Curr Med Chem. 2007;14(25):2654-79.
264. Nair NP, Ahmed SK, Kin NM. Biochemistry and pharmacology of reversible inhibitors of MAO-A agents: focus on moclobemide. J Psychiatry Neurosci. 1993 Nov;18(5):214-25.
265. Nathan DM,Buse JB,Davidson MB: Management of hyperglycemia in Type 2 diabetes:a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the America Diabetes Association for the study of Diabetes.Diabetologia,49:1711-1721,2006
266. Natsch S, Steeghs MH, Hekster YA, Meis JF, van der Meer JW, Kullberg BJ. Use of fluconazole in daily practice: still room for improvement. J Antimicrob Chemother. 2001 Aug;48(2):303-10.
267. Nemeroff CB. The role of GABA in the pathophysiology and treatment of anxiety disorders. Psychopharmacol Bull. 2003;37(4):133-46.
268. Niemegeers CJ, Laduron PM. Pharmacology and biochemistry of haloperidol. Proc R Soc Med. 1976;69 suppl 1:3-8.
269. Nilsson IM. Clinical pharmacology of aminocaproic and tranexamic acids. J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol). 1980;14:41-7.
270. Nizet V. Antimicrobial peptide resistance mechanisms of human bacterial pathogens. Curr Issues Mol Biol. 2006 Jan;8(1):11-26.
271. Oberg K. Interferons in the management of neuroendocrine tumors and their possible mechanism of action. Yale J Biol Med. 1992 Sep-Oct;65(5):519-29.

272. Offermanns S, Rosenthal W. (Editors). Encyclopedia of Molecular Pharmacology, 2nd edition, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 2008
273. Ohmichi M, Tasaka K, Kurachi H, Murata Y. Molecular mechanism of action of selective estrogen receptor modulator in target tissues. Endocr J. 2005 Apr;52(2):161-7.
274. Oka T, Yoshimura N. Immunosuppression in organ transplantation. Jpn J Pharmacol. 1996 Jun;71(2):89-100.
275. Olsen RW, Sieghart W. International Union of Pharmacology. LXX. Subtypes of gamma-aminobutyric acid(A) receptors: classification on the basis of subunit composition, pharmacology, and function. Update. Pharmacol Rev. 2008 Sep;60(3):243-60.
276. Onor ML, Trevisiol M, Aguglia E. Rivastigmine in the treatment of Alzheimer's disease: an update. Clin Interv Aging. 2007;2(1):17-32.
277. Onyebujoh P, Zumla A, Ribeiro I, Rustomjee R, Mwaba P, Gomes M, Grange JM. Treatment of tuberculosis: present status and future prospects. Bull World Health Organ. 2005 Nov;83(11):857-65.
278. Osborne CK, Wakeling A, Nicholson RI. Fulvestrant: an oestrogen receptor antagonist with a novel mechanism of action. Br J Cancer. 2004 Mar;90 Suppl 1:S2-6.
279. Oseni T, Patel R, Pyle J, Jordan VC. Selective estrogen receptor modulators and phytoestrogens. Planta Med. 2008 Oct;74(13):1656-65.
280. Owens MJ, Nemeroff CB. Pharmacology of valproate. Psychopharmacol Bull. 2003;37 Suppl 2:17
281. Panicker JN, Muthane UB. Botulinum toxins: pharmacology and its current therapeutic evidence for use. Neurol India. 2003 Dec;51(4):455-60.
282. Pasqualotto AC, Denning DW. New and emerging treatments for fungal infections. Antimicrob Chemother. 2008 Jan;61 Suppl 1:i19-30.
283. Patel A, Wilson R. Newer fluoroquinolones in the treatment of acute exacerbations of COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2006;1(3):243-50.
284. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev. 2005 Oct;18(4):657-86.
285. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, Fitzgerald D, Hirsh J, Husted S, Kvasnicka J, Montalescot G, Garcia Rodriguez LA, Verheugt F, Vermylen J, Wallentin L, Priori SG, Alonso Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Dean V, Deckers J, Fernández Burgos E, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Morais J, Deckers J, Ferreira R, Mazzotta G, Steg PG, Teixeira F, Wilcox R; European Society of Cardiology. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. Eur Heart J. 2004 Jan;25(2):166-81.
286. Patrono C, Rocca B. Aspirin: promise and resistance in the new millennium. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008 Mar;28(3):s25-32.
287. Patrono C. Aspirin as an anti-platelet drug. N Engl J Med. 1994; 330:1287–1294;
288. Pedersen T, Gaw A. Statins--similarities and differences. Am J Manag Care. 2001 May;7(5 Suppl):S132-7.
289. Perry I, Neuberger J. Immunosuppression: towards a logical approach in liver transplantation. Clin Exp Immunol. 2005 Jan;139(1):2-10.
290. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. Br J Clin Pharmacol. 2006 Mar;61(3):246-55.
291. Philips JC, Scheen A. Insulin detemir in the treatment of type 1 and type 2 diabetes. Vasc Health Risk Manag. 2006;2(3):277-83.
292. Pierson DJ. Clinical practice guidelines for chronic obstructive pulmonary disease: a review and comparison of current resources. Respir Care. 2006 Mar;51(3):277-88.
293. Pigrau C, Almirante B. [Oxazolidinones, glycopeptides and cyclic lipopeptides] Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009 Apr;27(4):236-46.
294. Pillinger MH, Rosenthal P, Abeles AM. Hyperuricemia and gout: new insights into pathogenesis and treatment. Bull NYU Hosp Jt Dis. 2007;65(3):215-21.
295. Pinto Pereira LM, Phillips M, Ramlal H, Teemul K, Prabhakar P. Third generation cephalosporin use in a tertiary hospital in Port of Spain, Trinidad: need for an antibiotic policy. BMC Infect Dis. 2004 Dec 15;4(1):59.
296. Portnoy JM, Dinakar C. Review of cetirizine hydrochloride for the treatment of allergic disorders. Expert Opin Pharmacother. 2004 Jan;5(1):125-35.
297. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. Clin Microbiol Rev. 2007 Jul;20(3):440-58,
298. Rajan P, Rivers JK. Varicella zoster virus. Recent advances in management. Can Fam Physician. 2001 Nov;47:2299-304.
299. Ramakrishnan K, Salinas RC. Peptic ulcer disease. Am Fam Physician. 2007 Oct 1;76(7):1005-12.
300. Randall RE, Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. J Gen Virol. 2008 Jan;89(Pt 1):1-47
301. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Pharmacology. 5th ed. NewYork: Churchill Livingstone; 2003.
302. Rao P, Knaus EE. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. J Pharm Pharm Sci. 2008 Sep 20;11(2):81s-110s.
303. Raymond E, Chaney SG, Taamma A, Cvitkovic E. Oxaliplatin: a review of preclinical and clinical studies. Ann Oncol. 1998 Oct;9(10):1053-71.
304. Rescigno A., Thakur A.K., Marzo A. – On Definition and Use of the Term Bioavailability, Arzneimitteln Forschung/Drug Research, 1994, vol. 44(II), no. 10, 1167 1169;
305. Ricachinevsky CP, Amantéa SL. Treatment of pulmonary arterial hypertension. J Pediatr (Rio J). 2006 Nov;82(5 Suppl):S153-65.
306. Richards DA, Prichard BN. Clinical pharmacology of labetalol. Br J Clin Pharmacol. 1979;8(Suppl 2):89S-93S.
307. Robbins TW, Murphy ER. Behavioural pharmacology: 40+ years of progress, with a focus on glutamate receptors and cognition. Trends Pharmacol Sci. 2006 Mar;27(3):141-8.
308. Roberts M.S., Magnusson B.M., Burczynski F.J., Weiss M. – Enterohepatic Circulation. Physiological, Pharmacokinetic and Clinical Implications, Clinical Pharmacokinetics, 2002, vol. 41, no. 10, 751 790;
309. Roden D.M. – Principles in Pharmacogenetics, Epilepsia, vol. 42, no. S5, 44-52, 2001
310. Roderick PJ, Wilkes HC, Meade TW. The gastrointestinal toxicity of aspirin: an overview of randomised controlled trials. Br J Clin Pharmacol. 1993;35:219-226.
311. Rogers DF. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases. Respir Care. 2007 Sep;52(9):1176-93; discussion 1193-7.
312. Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J; Antiemetic Subcommitte of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. Ann Oncol. 2006 Jan;17(1):20-8.
313. Ropero AB, Alonso-Magdalena P, Quesada I, Nadal A. The role of estrogen receptors in the control of energy and glucose homeostasis. Steroids. 2007.12.018
314. Rosenhek R, Rader F, Loho N, Gabriel H, Heger M, Klaar U, Schemper M, Binder T, Maurer G, Baumgartner H. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. Circulation. 2004 Sep 7;110(10):1291-5.
315. Rottey S, Signore A, Van de Wiele C. Radiolabelled chemotherapeutics. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2007 Jun;51(2):139-51.
316. Rowland M, Tozer T: Clinical pharmacokinetics: Concepts and Application, 3rd Ed., Lippincott Williams & Wilkins, 1995
317. Rozy A, Chorostowska-Wynimko J. Bacterial immunostimulants--mechanism of action and clinical application in respiratory diseases. Pneumonol Alergol Pol. 2008;76(5):353-9.
318. Rusu V. Dicţionar medical, Editura Medicală, Bucureşti, 2007
319. Salvetti A, Ghiadoni L. Thiazide diuretics in the treatment of hypertension: an update. J Am Soc Nephrol. 2006 Apr;17(4 Suppl 2):S25-9.
320. Sanguinetti MC. Modulation of potassium channels by antiarrhythmic and antihypertensive drugs. Hypertension. 1992 Mar;19(3):228-36.

321. Savelieva I, John Camm A. Atrial fibrillation and heart failure: natural history and pharmacological treatment. Europace. 2004 Sep;5 Suppl 1:S5-19.
322. Scarborough RM, Kleiman NS, Phillips DR. Platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists. What are the relevant issues concerning their pharmacology and clinical use? Circulation. 1999 Jul 27;100(4):437-44.
323. Schechter PJ. Clinical pharmacology of vigabatrin. Br J Clin Pharmacol. 1989;27 Suppl 1:19S-22S.
324. Schmieder G, Stankov G, Zerle G, Schinzel S, Brune K. Observer-blind study with metamizole versus tramadol and butylscopolamine in acute biliary colic pain. Arzneimittelforschung. 1993 Nov;43(11):1216-21.
325. Shah D, Narang M. Meropenem. Indian Pediatr. 2005 May;42(5):443-50.
326. Sharma R, Sharma CL, Kapoor B. Antibacterial resistance: current problems and possible solutions. Indian J Med Sci. 2005 Mar;59(3):120-9.
327. Sheldon RS, Hill RJ, Duff HJ. Antiarrhythmic drugs and the cardiac sodium channel: current models. Clin Chem. 1989 May;35(5):748-54.
328. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, et al. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorraghic peptic ulcer disease. Arch Intern Med 1993; 153: 1665-1670
329. Sieghart W. Pharmacology of benzodiazepine receptors: an update. J Psychiatry Neurosci. 1994 Jan;19(1):24-9.
330. Sills GJ, Brodie MJ. Update on the mechanisms of action of antiepileptic drugs. Epileptic Disord. 2001 Dec;3(4):165-72.
331. Slama TG. Clinical review: balancing the therapeutic, safety, and economic issues underlying effective antipseudomonal carbapenem use. Crit Care. 2008;12(5):233.
332. Soldner A., Christians U., Susanto M., Wacher V.J., Silvertman J.A., Benet L.Z. – Grapefruit Juice Activates P Glycoprotein – Mediated Drug Transport, Pharmaceutical Research, 1999, vol. 16, no. 4, 478 485;
333. Solomkin JS, Yellin AE, Rotstein OD, Christou NV, Dellinger EP, Tellado JM, Malafaia O, Fernandez A, Choe KA, Carides A, Satishchandran V, Teppler H; Protocol 017 Study Group. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections: results of a double-blind, randomized comparative phase III trial. Ann Surg. 2003 Feb;237(2):235-45.
334. Somlyo AP, Himpens B. Cell calcium and its regulation in smooth muscle. FASEB J. 1989 Sep;3(11):2266-76.
335. Sorensen R. Expert opinion regarding clinical and other outcome considerations in the formulary review of immune globulin. J Manag Care Pharm. 2007 Apr;13(3):278-83.
336. Spitz IM, Robbins A. Mechanism of action and clinical effects of antiprogestins on the non-pregnant uterus. Hum Reprod Update. 1998 Sep-Oct;4(5):584-93.
337. Spivak JL. The mechanism of action of erythropoietin. Int J Cell Cloning. 1986 May;4(3):139-66.
338. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. Circulation. 1998 Nov 10;98(19):2088-93.
339. Stapleton PD, Taylor PW. Methicillin resistance in Staphylococcus aureus: mechanisms and modulation. Sci Prog. 2002;85(Pt 1):57-72.
340. Stedman CA, Barclay ML. Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther. 2000 Aug;14(8):963-78.
341. Steinijans V.W., Neuhauser M., Bretz F. – Equivalence concepts in clinical trials, European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 2000, vol. 25, no. 1, 38 40;
342. Storms W, Kaliner MA. Cromolyn sodium: fitting an old friend into current asthma treatment. J Asthma. 2005 Mar;42(2):79-89.
343. Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. BMJ. 2004 Oct 9;329(7470):828.
344. Stroescu V. Bazele farmacologice ale practicii medicale, Ed. Medicală, Ediția a IV-a, București, 1999
345. Suárez C, Gudiol F. [Beta-lactam antibiotics] Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009 Feb;27(2):116-29.
346. Surjushe A, Saple DG. Mycophenolate mofetil. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2008 Mar-Apr;74(2):180-4.
347. Sutko JL, Airey JA, Welch W, Ruest L. The pharmacology of ryanodine and related compounds. Pharmacol Rev. 1997 Mar;49(1):53-98.
348. Suzuki A, Sekiguchi S, Asano S, Itoh M. Pharmacological topics of bone metabolism: recent advances in pharmacological management of osteoporosis. J Pharmacol Sci. 2008 Apr;106(4):530-5.
349. Szuławska A, Czyz M. [Molecular mechanisms of anthracyclines action] Postepy Hig Med Dosw (Online). 2006;60:78-100.
350. Tabacova S. Mode of action: angiotensin-converting enzyme inhibition--developmental effects associated with exposure to ACE inhibitors. Crit Rev Toxicol. 2005 Oct-Nov;35(8-9):747-55.
351. Tallarida RJ. Interactions between drugs and occupied receptors. Pharmacol Ther. 2007 Jan;113(1):197-209.
352. Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Valenzuela C, Delpón E. Pharmacology of cardiac potassium channels. Cardiovasc Res. 2004 Apr 1;62(1):9-33.
353. Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Valenzuela C, Delpón E. Pharmacology of cardiac potassium channels. Cardiovasc Res. 2004 Apr 1;62(1):9-33.
354. Tanaka E. – Clinically important pharmacokinetic drug-drug interactions: role of cytochrome P450 enzymes, J. Clin. Pharm. Ther., vol. 23, no. 6, 403-411, 1998
355. Targownik LE, Thomson PA. Gastroprotective strategies among NSAID users: guidelines for appropriate use in chronic illness. Can Fam Physician. 2006 Sep;52(9):1100-5.
356. Tariot PN. Valproate use in neuropsychiatric disorders in the elderly. Psychopharmacol Bull. 2003;37 Suppl 2:116-28.
357. Tasker JG, Di S, Malcher-Lopes R. Minireview: rapid glucocorticoid signaling via membrane-associated receptors. Endocrinology. 2006 Dec;147(12):5549-56.
358. Tausche AK, Jansen TL, Schröder HE, Bornstein SR, Aringer M, Müller-Ladner U. Gout--current diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int. 2009 Aug;106(34-35):549-55.
359. Tausche AK, Jansen TL, Schröder HE, Bornstein SR, Aringer M, Müller-Ladner U. Gout--current diagnosis and treatment.Dtsch Arztebl Int. 2009 Aug;106(34-35):549-55.
360. Taylor RP, Lindorfer MA. Immunotherapeutic mechanisms of anti-CD20 monoclonal antibodies. Curr Opin Immunol. 2008 Aug;20(4):444-9.
361. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlöf C, Pascual J, Láinez M, Henry P, Diener H, Schoenen J, Ferrari MD, Goadsby PJ. Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus. Brain. 2000 Jan;123 (Pt 1):9-18.
362. Tian H, Cronstein BN. Understanding the mechanisms of action of methotrexate: implications for the treatment of rheumatoid arthritis. Bull NYU Hosp Jt Dis. 2007;65(3):168-73.
363. Tobin AB. G-protein-coupled receptor phosphorylation: where, when and by whom. Br J Pharmacol. 2008 Mar;153 Suppl 1:S167-76.
364. Toda N, Okamura T. The pharmacology of nitric oxide in the peripheral nervous system of blood vessels. Pharmacol Rev. 2003 Jun;55(2):271-324.
365. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, Erdkamp FL, Vos AH, van Groeningen CJ, Sinnige HA, Richel DJ, Voest EE, Dijkstra JR, Vink-Börger ME, Antonini NF, Mol L, van Krieken JH, Dalesio O, Punt CJ. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2009 Feb 5;360(6):563-72.
366. Tonini M, Cipollina L, Poluzzi E, Crema F, Corazza GR, De Ponti F. Review article: clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. Aliment Pharmacol Ther. 2004 Feb 15;19(4):379-90.

367. Törüner M. Aspirin and gastrointestinal toxicity. Anadolu Kardiyol Derg. 2007 Dec;7 Suppl 2:27-30.
368. Tracz MJ, Sideras K, Boloña ER, Haddad RM, Kennedy CC, Uraga MV, Caples SM, Erwin PJ, Montori VM. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Jun;91(6):2011-6.
369. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. Pain Physician. 2008 Mar;11(2 Suppl):S133-53.
370. Trevisani VF, Riera R, Imoto AM, Saconato H, Atallah AN. Teriparatide (recombinant human parathyroid hormone 1-34) in postmenopausal women with osteoporosis: systematic review. Sao Paulo Med J. 2008 Sep;126(5):279-84.
371. Tsai Y.J., Hoyme H.E. – Pharmacogenomics: the future of drug therapy, Clinical Genetics, vol. 62, no. 4, p 257-262, 2002
372. Ungureanu G., Covic M. Terapeutică medicală, Ed. Polirom, Iaşi, 2000
373. van den Boogaard J, Kibiki GS, Kisanga ER, Boeree MJ, Aarnoutse RE. New drugs against tuberculosis: problems, progress, and evaluation of agents in clinical development. Antimicrob Agents Chemother. 2009 Mar;53(3):849-62.
374. van der Velden VH. Glucocorticoids: mechanisms of action and anti-inflammatory potential in asthma. Mediators Inflamm. 1998;7(4):229-37.
375. van Zwieten PA. Pharmacology of centrally acting hypotensive drugs. Br J Clin Pharmacol. 1980;10 Suppl 1:13S-20S.
376. Vane J, Botting R. Inflammation and the mechanism of action of anti-inflammatory drugs. FASEB J. 1987 Aug;1(2):89-96.
377. Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1998;38:97-120
378. Vanhoutte P, Amery A, Birkenhäger W, Breckenridge A, Bühler F, Distler A, Dormandy J, Doyle A, Frohlich E, Hansson L, et al. Serotoninergic mechanisms in hypertension. Focus on the effects of ketanserin. Hypertension. 1988 Feb;11(2):111-33.
379. Velasquez MT. Angiotensin II receptor blockers. A new class of antihypertensive drugs. Arch Fam Med. 1996 Jun;5(6):351-6.
380. Vermes A, Guchelaar HJ, Dankert J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. J Antimicrob Chemother. 2000 Aug;46(2):171-9.
381. Viengchareun S, Le Menuet D, Martinerie L, Munier M, Pascual-Le Tallec L, Lombès M. The mineralocorticoid receptor: insights into its molecular and (patho)physiological biology. Nucl Recept Signal. 2007 Nov 30;5:e012.
382. Vijan S, Hayward RA. Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. Ann Intern Med. 2003 Apr 1;138(7):593-602.
383. Voicu V., Mircioiu C. – Mecanisme farmacologice la interfeţe membranare – interacţiuni finite medicamente – interfeţe biologice, Ed. Academiei Române, 1994;
384. Voicu V.A. – Toxicologie clinică, Ed. Albatros, Bucureşti, 1999
385. Walker CP, Royston D. Thrombin generation and its inhibition: a review of the scientific basis and mechanism of action of anticoagulant therapies. Br J Anaesth. 2002 Jun;88(6):848-63.
386. Wallner M, Olsen RW. Physiology and pharmacology of alcohol: the imidazobenzodiazepine alcohol antagonist site on subtypes of GABAA receptors as an opportunity for drug development? Br J Pharmacol. 2008 May;154(2):288-98.
387. Ward S, Pilgrim H, Hind D. Trastuzumab for the treatment of primary breast cancer in HER2-positive women: a single technology appraisal. Health Technol Assess. 2009 Jun;13 Suppl 1:1-6.
388. Wasikowa RB, Basiak A. Progress in the treatment of diabetes type 1 and 2. Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw. 2007;13(1):47-51.
389. Weinshilboum R. – Inheritance and Drug Response, N. Engl. J. Med., vol. 348, no. 6, 529-537, 2003
390. Weitz JI, Middeldorp S, Geerts W, Heit JA. Thrombophilia and new anticoagulant drugs. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2004:424-38.
391. Williams MP, Pounder RE. Review article: the pharmacology of rabeprazole. Aliment Pharmacol Ther. 1999 Aug;13 Suppl 3:3-10.
392. Williams R.L., Chen M.L., Hauck W.W. – Equivalence approaches, Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2002b, vol. 72, no. 3, 229 237;
393. Wong M, Ziring D, Korin Y, Desai S, Kim S, Lin J, Gjertson D, Braun J, Reed E, Singh RR. TNFalpha blockade in human diseases: mechanisms and future directions. Clin Immunol. 2008 Feb;126(2):121-36.
394. Wood JM, Maibaum J, Rahuel J, et al. Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor. Biochem Biophys Res Commun 2003; 308: 698–705.
395. Woodward DF, Liang Y, Krauss AH. Prostamides (prostaglandin-ethanolamides) and their pharmacology. Br J Pharmacol. 2008 Feb;153(3):410-9.
396. Yakupoglu YK, Kahan BD. Sirolimus: a current perspective. Exp Clin Transplant. 2003 Jun;1(1):8-18.
397. Yildiz O. Vasodilating mechanisms of levosimendan: involvement of K+ channels. J Pharmacol Sci. 2007 May;104(1):1-5.
398. Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, Fahle G, Fischer S, Hou J, Curfman B, Miszkiel K, Mueller-Lenke N, Sanchez E, Barkhof F, Radue EW, Jäger HR, Clifford DB. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. N Engl J Med. 2006 Mar 2;354(9):924-33.
399. Zapor MJ, Cozza KL, Wynn GH, Wortmann GW, Armstrong SC. Antiretrovirals, Part II: focus on non-protease inhibitor antiretrovirals (NRTIs, NNRTIs, and fusion inhibitors). Psychosomatics. 2004 Nov-Dec;45(6):524-35.
400. Zdanowicz MM. Pharmacotherapy of asthma. Am J Pharm Educ. 2007 Oct 15;71(5):98.
401. Zhou Q, Zhu LL, Yan XF, Pan WS, Zeng S. Drug utilization of clarithromycin for gastrointestinal disease treatment. World J Gastroenterol. 2008 Oct 21;14(39):6065-71.
402. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. Hypertension. 2006 Aug;48(2):219-24.
403. Zimbler MS, Holds JB, Kokoska MS, Glaser DA, Prendiville S, Hollenbeak CS, Thomas JR. Effect of botulinum toxin pretreatment on laser resurfacing results: a prospective, randomized, blinded trial. Arch Facial Plast Surg. 2001 Jul-Sep;3(3):165-9.

Listă cu denumiri comerciale ale medicamentelor de uz uman eliberate cu prescripţie medicală în România

A

5-Fluorouracil® *vezi Fluorouracil*
Abilify® *vezi Aripiprazole*
Abseamed® *vezi Eritropoetina*
Acc® *vezi Acetilcisteina*
Accupro® *vezi Quinapril*
Acenocumarol® *vezi Acenocoumarol*
Acetazolamida® *vezi Acetazolamida*
Aciclovir® *vezi Acetilcisteina*
Acid Alendronic® *vezi Alendronat*
Acifol® *vezi Acid Folic*
Aciklovir® *vezi Aciclovir*
Aclasta® *vezi Zoledronat*
Actilyse® *vezi Alteplaza*
Actonel® *vezi Risedronat*
Actos® *vezi Pioglitazone*
Actrapid Penfill® *vezi Insulina*
Acuver® *vezi Betahistina*
Adalat® *vezi Nifedipina*
Adoxa® *vezi Venlafaxine*
Adrenalina® *vezi Epinefrina*
Adrenostazin® *vezi Carbazocroma*
Adriblastina® *vezi Doxorubicina*
Advagraf® *vezi Tacrolimus*
Advantan® *vezi Metilprednisolon*
Aerius® *vezi Desloratadina*
Aerrane® *vezi Isofluran*
Agen® *vezi Amlodipina*
Akineton® *vezi Biperiden*
Albendazol® *vezi Albendazol*
Alcon Ciloxan® *vezi Ciprofloxacin*
Aleta® *vezi Ropinirole*
Alexan® *vezi Citarabina*
Alfaferone® *vezi Interferon*
Alfuran® *vezi Alfuzosin*
Algocalmin® *vezi Noraminofenazona (Metamizol)*
Allergodil® *vezi Azelastin*
Allopurinol® *vezi Allopurinol*
Almacor® *vezi Amlodipina*
Almiral® *vezi Diclofenac*
Alozur® *vezi Amlodipina*
Alprazolam® *vezi Alprazolam*
Alprostadil® *vezi Alprostadil*
Alspiron® *vezi Spironolactona*
Altiva® *vezi Fexofenadina*
Alvebar® *vezi Ciprofloxacin*
Alventa® *vezi Venlafaxine*
Amaryl® *vezi Glimepirid*
Amikozit® *vezi Amikacina*
Aminofilina® *vezi Aminofilina*
Amiodarona® *vezi Amiodarona*
Amital® *vezi Amobarbital*
Amitriptilin® *vezi Amitriptilina*
Amitriptiilina® *vezi Amitriptilina*
Amlodigamma® *vezi Amlodipina*
Amlodipin® *vezi Amlodipina*
Amlodipina® *vezi Amlodipina*
Amlodipine® *vezi Amlodipina*
Amlohexal® *vezi Amlodipina*
Amoksiklav® *vezi Amoxicilina + Acid Clavulanic*
Amoxicilina® *vezi Amoxicilina*
Amoxiplus® *vezi Amoxicilina + Acid Clavulanic*
Ampicilina® *vezi Ampicilina*
Ampiplus® *vezi Ampicilina + Sulbactam*
Ampril® *vezi Ramipril*
Amyx® *vezi Glimepirid*
Anafranil® *vezi Clomipramina*
Anastrozol® *vezi Anastrozole*
Androcur® *vezi Ciproteron*
Androgel® *vezi Testosteron*
Anexate® *vezi Flumazenil*
Angiopent® *vezi Pentazocina*
Aniprosin® *vezi Doxazosin*
Antalcol® *vezi Disulfiram*
Antrend® *vezi Meloxicam*
Anxiar® *vezi Lorazepam*
Apidra® *vezi Insulina Lizina*
Aponil® *vezi Nimesulid*
Aprovel® *vezi Irbesartan*
Aquiril® *vezi Quinapril*
Arava® *vezi Leflunomid*
Arcoxia® *vezi Etoricoxib*
Arduan® *vezi Pipecuronium*
Aredia® *vezi Pamidronat*
Arefam® *vezi Progesterone*
Argofan® *vezi Venlafaxine*
Aricept® *vezi Donepezil*
Arimidex® *vezi Anastrozole*
Arketis® *vezi Paroxetine*
Arnetin® *vezi Ranitidina*
Aromasin® *vezi Exemestane*
Arthrotec® *vezi Diclofenac+Misoprostol*
Ascofer® *vezi Fier Saruri*
Asentra® *vezi Sertraline*
Asthalin® *vezi Salbutamol*
Astonin H® *vezi Fludrocortizon*
Atacand® *vezi Candesartan*
Atenocor® *vezi Atenolol*
Atenolol® *vezi Atenolol*
Atimos® *vezi Formoterol*
Atram® *vezi Carvedilol*
Augmentin® *vezi Amoxicilina + Acid Clavulanic*
Aulin® *vezi Nimesulid*
Auronal® *vezi Felodipina*
Avamys® *vezi Fluticazona*
Avandia® *vezi Rosiglitazone*
Avastin® *vezi Bevacizumab*
Avelox® *vezi Moxifloxacin*
Avonex® *vezi Interferon*
Axetine® *vezi Cefuroxime*
Axycef® *vezi Cefuroxime*
Azatril® *vezi Azitromicina*
Aziect® *vezi Rasagiline*
Azitromicina® *vezi Azitromicina*
Azitrox® *vezi Azitromicina*
Azopt® *vezi Brinzolamida*

B

Beloderm Unguent® *vezi Betametazona*
Benazepril® *vezi Benazepril*
Berotec® *vezi Fenoterol*
Betac® *vezi Betaxolol*
Betaderm® *vezi Betametazona*
Betaferon® *vezi Interferon*
Betaloc® *vezi Metoprolol*
Betaprol® *vezi Metoprolol*
Betaserc® *vezi Betahistina*
Betax® *vezi Betaxolol*
Betaxolol® *vezi Betaxolol*
Betoptic® *vezi Betaxolol*
Bezafibrat Slavia® *vezi Bezafibrat*
Biazol® *vezi Bifonazol*
Binocrit® *vezi Eritropoetina*
Biodacyna® *vezi Amikacina*
Biofen® *vezi Ibuprofen*
Biohept® *vezi Ciproheptadina*
Biseptrim® *vezi Sulfametoxazol + Trimetoprim*
Bisoblock® *vezi Bisoprolol*
Bisogamma® *vezi Bisoprolol*
Bisostad® *vezi Bisoprolol*
Bisotens® *vezi Bisoprolol*
Bitrim® *vezi Sulfametoxazol + Trimetoprim*
Bleocin® *vezi Bleomicina*
Bloxan® *vezi Metoprolol*
Bondronat® *vezi Ibandronat*
Bonefos® *vezi Clodronat*
Bonviva® *vezi Ibandronat*
Brimonal® *vezi Brimonidina*
Brival® *vezi Brivudina*
Brocriptin® *vezi Bromocriptina*
Bromazepam® *vezi Bromazepam*
Brunac® *vezi Acetilcisteina*
Bruxicam® *vezi Piroxicam*
Budenofalk® *vezi Budesonid*
Bunapte® *vezi Zolpidem*
Bupivacaina® *vezi Bupivacaina*
Byetta® *vezi Exenatide*

C

Caelyx® *vezi Doxorubicina*
Calmaben® *vezi Difenhidramina*
Calmepam® *vezi Bromazepam*
Calmpose® *vezi Diazepam*
Calypsol® *vezi Ketamina*
Campto® *vezi Irinotecan*
Cancidas® *vezi Caspofungina*
Captopril® *vezi Captopril*
Carbamazepin® *vezi Carbamazepina*
Carbamazepina® *vezi Carbamazepina*
Carbavim® *vezi Carbamazepina*
Carbepsil® *vezi Carbamazepina*
Carbimazole® *vezi Carbimazol*

Carboplatin® *vezi Carboplatin*
Cardilopin® *vezi Amlodipina*
Cardural® *vezi Doxazosin*

Carteol® *vezi Carteolol*
Carvedigamma® *vezi Carvedilol*
Carvedilol® *vezi Carvedilol*
Ceclodyne® *vezi Cefaclor*
Ceclor® *vezi Cefaclor*
Ceclozone® *vezi Cefaclor*
Cedax® *vezi Ceftibuten*
Ceenu® *vezi Lomustine*
Cefaclor® *vezi Cefaclor*
Cefadroxil® *vezi Cefadroxil*
Cefaklor® *vezi Cefaclor*
Cefalexin® *vezi Cefalexin*
Cefalexina® *vezi Cefalexin*
Ceforan® *vezi Cefadroxil*
Cefort® *vezi Ceftriaxone*
Cefotax® *vezi Cefotaxime*
Cefotaxim® *vezi Cefotaxime*
Cefozon® *vezi Cefoperazone*
Cefrom® *vezi Cefpirone*
Ceftamil® *vezi Ceftazidime*
Ceftidin® *vezi Ceftazidime*
Cefuroxima® *vezi Cefuroxime*
Cefuroxime® *vezi Cefuroxime*
Celebrex® *vezi Celecoxib*
Celerg® *vezi Cetirizina*
Celipres® *vezi Celiprolol*
Cellcept® *vezi Mycofenolate Mofetil*
Celomix® *vezi Meloxicam*
Ceroxim® *vezi Cefuroxime*
Cetirizina® *vezi Cetirizina*
Cexyl® *vezi Cefadroxil*
Chinidina® *vezi Cinidina*
Chinidina Sulfat® *vezi Cinidina*
Chirocaine® *vezi Levobupivacaina*
Cialis® *vezi Tadalafil*
Cibacen® *vezi Benazepril*
Cicloral® *vezi Ciclosporina*
Cicloserina® *vezi Cicloserina*
Cifran® *vezi Ciprofloxacin*
Cimetidina® *vezi Cimetidina*
Cinarizin® *vezi Cinarizina*
Cinarizina® *vezi Cinarizina*
Ciphin® *vezi Ciprofloxacin*
Ciplox® *vezi Ciprofloxacin*
Cipralex® *vezi Escitalopram*
Ciprinol® *vezi Ciprofloxacin*
Cipro Quin® *vezi Ciprofloxacin*
Ciprobay® *vezi Ciprofloxacin*
Ciprocin® *vezi Ciprofloxacin*
Ciprodar® *vezi Ciprofloxacin*
Ciprofloxacin® *vezi Ciprofloxacin*
Ciproheptadina® *vezi Ciproheptadina*
Ciprolen® *vezi Ciprofloxacin*
Ciprolet® *vezi Ciprofloxacin*
Ciprozone® *vezi Ciprofloxacin*
Cisplatin® *vezi Cisplatin*
Citalopram® *vezi Citalopram*
Citaloran® *vezi Citalopram*
Clafen® *vezi Diclofenac*
Clar® *vezi Claritromicina*
Claritine® *vezi Loratadina*
Claritromicina® *vezi Claritromicina*
Clemastin® *vezi Clemastina*
Clenil® *vezi Beclometazona*
Clexane® *vezi Enoxaparina*
Climara® *vezi Estradiol*
Clindamycin® *vezi Clindamicina*
Clomipramin® *vezi Clomipramina*
Clonidina® *vezi Clonidina*
Cloracef® *vezi Cefaclor*
Cloramfenicol® *vezi Cloramfenicol*
Clorfeniramin® *vezi Clorfenamin*
Clorhidrat De Dopamina® *vezi Dopamina*
Clorzoxazon® *vezi Clorzoxazona*
Clorzoxazona® *vezi Clorzoxazona*
Clostilbegyt® *vezi Clomifen*

Clovira® *vezi Aciclovir*
Codeina Fosfat® *vezi Codeina*
Codeina Fosforica® *vezi Codeina*
Colchicina® *vezi Colcicina*
Colistina® *vezi Colistin*
Colospasmin® *vezi Mebeverine*
Combivir® *vezi Zidovudina + Lamivudina*
Comtan® *vezi Entacapone*
Concertal® *vezi Metilfenidatum*
Concor® *vezi Bisoprolol*
Contiflo® *vezi Tamsulozin*
Controloc® *vezi Pantoprazol*
Convulex® *vezi Acid Valproic*
Copegus® *vezi Ribavirin*
Cordamil® *vezi Verapamil*
Cordarone® *vezi Amiodarona*
Corotrope® *vezi Milrinona*
Coryol® *vezi Carvedilol*
Corzem® *vezi Diltiazem*
Cosmegen Lyovac® *vezi Dactinomicina*
Co-Trim® *vezi Sulfametoxazol + Trimetoprim*
Coxtral® *vezi Nimesulid*
Cozaar® *vezi Losartan*
Crestor® *vezi Rosuvastatina*
Crixivan® *vezi Indinavir*
Cuminol® *vezi Ciprofloxacin*
Cuprenil® *vezi D-Penicilamina*
Cutivate® *vezi Fluticazona*
Cymevene® *vezi Ganciclovir*
Cytosart® *vezi Citarabina*

D

Dalacin® *vezi Clindamicina*
Daplax® *vezi Gemcitabine*
Daplax® *vezi Gemcitabine*
Daritmin® *vezi Amiodarona*
Darob® *vezi Sotalol*
Daunoblastina® *vezi Daunorubicina*
Davia® *vezi Donepezil*
De - Nol® *vezi Bismut Subcitrat*
Decaris® *vezi Levamisol*
Depakine® *vezi Acid Valproic*
Depo Provera® *vezi Medroxiprogesteron*
Depocyte® *vezi Citarabina*
Dercin® *vezi Gemcitabine*
Desferal® *vezi Deferoxamina*
Detralex® *vezi Diosmina+Hesperidina*
Detrusitol® *vezi Tolterodin*
Dexamed® *vezi Dexametazona*
Dexametazona® *vezi Dexametazona*
Dexamethasone Sodium Phosphate® *vezi Dexametazona*
Dextran® *vezi Dextran*
Dextrose® *vezi Glucoza*
Dhc Continus® *vezi Dihidrocodeina*
Diabrezide® *vezi Gliclazid*
Diaformin® *vezi Metformin*
Diaprel® *vezi Gliclazid*
Diazepam® *vezi Diazepam*
Diclac® *vezi Diclofenac*
Diclofenac® *vezi Diclofenac*
Diclogesic® *vezi Diclofenac*
Dicloreum® *vezi Diclofenac*
Diclotard® *vezi Diclofenac*
Diflazon® *vezi Fluconazol*
Diflucan® *vezi Fluconazol*
Digoxin® *vezi Digoxin*
Dilatan® *vezi Trimetazidina*
Dilatrend® *vezi Carvedilol*
Diltiazem® *vezi Diltiazem*
Dilzem® *vezi Diltiazem*

Diniten® *vezi Isosorbid Dinitrat*
Diovan® *vezi Valsartan*
Dipimet® *vezi Metformin*
Diprophos® *vezi Betametazona*
Disulone® *vezi Dapson*
Diuremid® *vezi Indapamida*
Dobutamin® *vezi Dobutamina*
Dolforinora® *vezi Fentanil*
Donecept® *vezi Donepezil*
Dopamin® *vezi Dopamina*
Dopegyt® *vezi Metildopa*
Dormicum® *vezi Midazolam*
Dorzopt® *vezi Dorzolamida*
Dostinex® *vezi Cabergoline*
Doxazosin® *vezi Doxazosin*
Doxepin® *vezi Doxepin*
Doxiciclina® *vezi Doxiciclina*
Doxilek® *vezi Dobesilat De Calciu*
Doxorubicin® *vezi Doxorubicina*
Driptane® *vezi Oxibutinin*
Duador® *vezi Albendazol*
Duomox® *vezi Amoxicilina*
Duphalac® *vezi Lactuloza*
Duspatalin® *vezi Mebeverine*
Dynastat® *vezi Parecoxib*

E

E - Mox® *vezi Amoxicilina*
Ebrantil® *vezi Urapidil*
Ecobec® *vezi Beclometazona*
Econazol® *vezi Econazol*
Ecosal® *vezi Salbutamol*
Edicin® *vezi Vancomicina*
Ednyt® *vezi Enalapril*
Efectin Er® *vezi Venlafaxine*
Efedrina® *vezi Efedrina*
Eficef® *vezi Cefixime*
Egilok® *vezi Metoprolol*
Egistrozol® *vezi Anastrozole*
Eglonyl® *vezi Sulpiride*
Ekarzin® *vezi Betametazona*
Elify® *vezi Venlafaxine*
Eloquine® *vezi Meflochina*
Eloxatin® *vezi Oxaliplatin*
Emend® *vezi Aprepitant*
Emeset® *vezi Ondansetron*
Emetiral® *vezi Proclorperazina*
Emtriva® *vezi Emtricitabine*
Emzok® *vezi Metoprolol*
Enalap® *vezi Enalapril*
Enalapril® *vezi Enalapril*
Endoxan® *vezi Ciclofosfamida*
Enhancin® *vezi Amoxicilina + Acid Clavulanic*
Enzamidex® *vezi Anastrozole*
Ephamox® *vezi Amoxicilina*
Ephicilin® *vezi Ampicilina*
Epicocillin® *vezi Ampicilina*
Epifenac® *vezi Diclofenac*
Epilat® *vezi Nifedipina*
Epimil® *vezi Lamotrigine*
Epinor® *vezi Norfloxacin*
Epirubicina® *vezi Epirubicina*
Episindan® *vezi Epirubicina*
Epitrim® *vezi Sulfametoxazol + Trimetoprim*
Epivir® *vezi Lamivudina*
Epopharm® *vezi Eritropoetina*
Eprex® *vezi Eritropoetina*
Equoral® *vezi Ciclosporina*
Erbitux® *vezi Cetuximab*

Erdomed® *vezi Erdosteina*
Eritromagis® *vezi Eritromicina*
Eritromicina® *vezi Eritromicina*
Eryfluid® *vezi Eritromicina*
Esmeron® *vezi Rocuronium*
Esprital® *vezi Mirtazapine*
Esquel® *vezi Gliclazid*
Essens® *vezi Risperidone*
Estreva® *vezi Estradiol*
Estrofem® *vezi Estradiol*
Etambutol® *vezi Etambutol*
Etamsilat® *vezi Etamsilat*
Ethyol® *vezi Amifostine*
Etomidat® *vezi Etomidat*
Etoposid® *vezi Etoposid*
Etoposide® *vezi Etoposid*
Euciprin® *vezi Ciprofloxacin*
Euthyrox® *vezi Levotiroxina*
Ewofex® *vezi Fexofenadina*
Exacyl® *vezi Acid Tranexamic*
Exelon® *vezi Rivastigmine*
Exifine® *vezi Terbinafina*
Ezetrol® *vezi Ezetimib*
Ezocem® *vezi Nebivolol*

F

Famodin® *vezi Famotidina*
Famotidina® *vezi Famotidina*
Farmacod® *vezi Codeina*
Farmorubicin® *vezi Epirubicina*
Fasigyn® *vezi Tinidazol*
Febret® *vezi Etodolac*
Feldene® *vezi Piroxicam*
Felodipin® *vezi Felodipina*
Felohexal® *vezi Felodipina*
Femara® *vezi Letrozole*
Fenefrin® *vezi Fenilefrina*
Fenilbutazona® *vezi Fenilbutazona*
Fenitoin® *vezi Fenitoin*
Fenobarbital® *vezi Fenobarbital*
Fenofibrat® *vezi Fenofibrat*
Fentanyl® *vezi Fentanil*
Ferglurom® *vezi Fier Polimaltozat*
Ferro -Gradumet® *vezi Fier Saruri*
Ferrogradumet® *vezi Fier Saruri*
Ferrum Hausmann® *vezi Fier Polimaltozat*
Fer-Sol® *vezi Fier Saruri*
Fevarin® *vezi Fluvoxamine*
Finlepsin® *vezi Carbamazepina*
Fitomenadion® *vezi Fitomenadiona*
Flagyl® *vezi Metronidazol*
Flamexin® *vezi Piroxicam*
Flammazine® *vezi Sulfadiazina*
Flixonase® *vezi Fluticazona*
Flixotide® *vezi Fluticazona*
Flonidan® *vezi Loratadina*
Floxal® *vezi Ofloxacin*
Fluanxol® *vezi Flupentixol*
Fluconazol® *vezi Fluconazol*
Fluconazole® *vezi Fluconazol*
Flucoric® *vezi Fluconazol*
Flucovim® *vezi Fluconazol*
Fluidol® *vezi Carbocisteina*
Fluoxin® *vezi Fluoxetine*
Fluran® *vezi Fluoxetine*
Flutan® *vezi Flutamid*
Flutasin® *vezi Flutamid*
Fluvoxamin® *vezi Fluvoxamine*
Fluvoxamine® *vezi Fluvoxamine*
Fobiless® *vezi Venlafaxine*
Fokusin® *vezi Tamsulozin*
Forane® *vezi Isofluran*
Forcid® *vezi Amoxicilina + Acid Clavulanic*
Formiran® *vezi Metformin*
Fortinol® *vezi Carteolol*
Fortral® *vezi Pentazocina*
Fortum® *vezi Ceftazidime*
Fortwin® *vezi Pentazocina*
Fosamax® *vezi Alendronat*
Fosfat De Codeina® *vezi Codeina*
Fosinopril® *vezi Fosinopril*
Fosiran® *vezi Fosinopril*
Fosypril® *vezi Fosinopril*
Fragmin® *vezi Dalteparina*
Fraxiparine® *vezi Nadroparina*
Frenolyn® *vezi Budesonid*
Fromilid® *vezi Claritromicina*
Frontin® *vezi Alprazolam*
Fucidin® *vezi Acid Fusidic*
Fucithalmic® *vezi Acid Fusidic*
Fulsed® *vezi Midazolam*
Fungizone® *vezi Amphotericina B*
Fungolon® *vezi Fluconazol*
Furosemid® *vezi Furosemid*
Fuzeon® *vezi Enfuvirtide*

G

Gabagamma® *vezi Gabapentin*
Gabalept® *vezi Gabapentin*
Gabapentin® *vezi Gabapentin*
Gabaran® *vezi Gabapentin*
Gastrofait® *vezi Sucralfat*
Gemcitabina® *vezi Gemcitabine*
Gemcitabine® *vezi Gemcitabine*
Gentamicin® *vezi Gentamicina*
Ginkor® *vezi Troxerutin*
Gitrabin® *vezi Gemcitabine*
Gladycor® *vezi Carvedilol*
Glepark® *vezi Pramipexole*
Glibenclamid® *vezi Glibenclamid*
Gliclazid® *vezi Gliclazid*
Gliclazida® *vezi Gliclazid*
Glimegamma® *vezi Glimepirid*
Glimepirid® *vezi Glimepirid*
Glimepirida® *vezi Glimepirid*
Glimepiride® *vezi Glimepirid*
Glimeran® *vezi Glimepirid*
Glipizid® *vezi Glipizid*
Glitopp® *vezi Gliclazid*
Glucagen® *vezi Glucagon*
Glucobay® *vezi Acarboza*
Glucophage® *vezi Metformin*
Glucose® *vezi Glucoza*
Glucosteril® *vezi Glucoza*
Glucotroll® *vezi Glipizid*
Glucoza® *vezi Glucoza*
Glurenorm® *vezi Gliquidona*
Glyclada® *vezi Gliclazid*
Gopten® *vezi Trandolapril*
Granisetron® *vezi Granisetron*
Gutron® *vezi Midodrine*
Gynozol® *vezi Miconazol*

H

H - Ketotifen® *vezi Ketotifen*
H - Norfloxacin® *vezi Norfloxacin*
Haldol® *vezi Haloperidol*
Haloperidol® *vezi Haloperidol*
Hartil® *vezi Ramipril*
Helicid® *vezi Omeprazol*
Helpocerin® *vezi Cicloserina*
Helpomycin® *vezi Capreomicina*
Heparin® *vezi Heparina*
Hepsera® *vezi Adefovir Dipivoxil*
Herceptin® *vezi Trastuzumab*
Hidrocortizon® *vezi Hidrocortizon*
Hidrocortizon Fiterman® *vezi Hidrocortizon*
Histac® *vezi Ranitidina*
Holoxan® *vezi Ifosfamida*
Hotemin® *vezi Piroxicam*
Humalog Basal® *vezi Insulina Lispro*
Humex® *vezi Dextrometorfan*
Humex® *vezi Carbocisteina*
Humira® *vezi Adalimumab*
Humulin M® *vezi Insulina*
Humulin N® *vezi Insulina*
Humulin R® *vezi Insulina*
Hycamtin® *vezi Topotecan*
Hydrocortisone® *vezi Hidrocortizon*
Hypnogen® *vezi Zolpidem*

I

Ibalgin® *vezi Ibuprofen*
Ibuprofen® *vezi Ibuprofen*
Iduren® *vezi Indapamida*
Ilomedin® *vezi Iloprost*
Imigran® *vezi Sumatriptan*
Impamid® *vezi Indapamida*
Imuran® *vezi Azatioprina*
Indapamid® *vezi Indapamida*
Indapamida® *vezi Indapamida*
Indapamide® *vezi Indapamida*
Indater® *vezi Indapamida*
Indocollyre® *vezi Indometacin*
Indometacin® *vezi Indometacin*
Inspra® *vezi Eplerenone*
Insulatard Penfill® *vezi Insulina*
Insuman Basal® *vezi Insulina*
Insuman Comb® *vezi Insulina*
Insuman Rapid® *vezi Insulina*
Integrilin® *vezi Eptifibatida*
Intron® *vezi Interferon*
Invanz® *vezi Ertapenem*
Invirase® *vezi Saquinavir*
Invoril® *vezi Enalapril*
Ipaton® *vezi Ticlopidina*
Ipravent® *vezi Ipratropium*
Irinotesin® *vezi Irinotecan*
Isodinit® *vezi Isosorbid Dinitrat*
Isoniazida® *vezi Izoniazida*
Isoptin® *vezi Verapamil*
Isosorbide Dinitrate® *vezi Isosorbid Dinitrat*
Itraconazol® *vezi Itraconazol*
Ivemend® *vezi Fosaprepitant*
Izoconazol® *vezi Isoconazol*
Izoniazida® *vezi Izoniazida*

J

Januvia® *vezi Sitagliptine*
Jarvis® *vezi Venlafaxine*
Jodthyrox® *vezi Levotiroxina + Iodura De Potasiu*
Juamox® *vezi Amoxicilina*
Jumex® *vezi Selegiline*
Juverital® *vezi Risedronat*

K

Kaletra® *vezi Lopinavir + Ritonavir*

K-Alma® *vezi Tramadol*
Kamireni® *vezi Doxazosin*
Kanamicina Sulfat® *vezi Kanamicina*
Kanamycine® *vezi Kanamicina*
Keflex® *vezi Cefalexin*
Kefungin® *vezi Ketoconazol*
Keppra® *vezi Levetiracetam*
Ketamine® *vezi Ketamina*
Ketanov® *vezi Ketorolac*
Ketoconazol® *vezi Ketoconazol*
Ketof® *vezi Ketotifen*
Ketomag® *vezi Ketoprofen*
Ketonal® *vezi Ketoprofen*
Ketoprofen® *vezi Ketoprofen*
Ketoproxin® *vezi Ketoprofen*
Ketorol® *vezi Ketorolac*
Ketospray® *vezi Ketoprofen*
Ketostin® *vezi Ketoconazol*
Ketotifen® *vezi Ketotifen*
Kivexa® *vezi Abacavir + Lamivudina*
Klabax® *vezi Claritromicina*
Klacid® *vezi Claritromicina*
Klerimed® *vezi Claritromicina*
Kytril® *vezi Granisetron*

L

Lactulose® *vezi Lactuloza*
Laevolac® *vezi Lactuloza*
Lamictal® *vezi Lamotrigine*
Lamisil® *vezi Terbinafina*
Lamotiran® *vezi Lamotrigine*
Lamotrigin® *vezi Lamotrigine*
Lamotrigina® *vezi Lamotrigine*
Lamotrigine® *vezi Lamotrigine*
Lamotrin® *vezi Lamotrigine*
Lamotrix® *vezi Lamotrigine*
Lanoxin® *vezi Digoxin*
Lantus Solostar® *vezi Insulina Glargine*
Lanzap® *vezi Lansoprazol*
Lanzul® *vezi Lansoprazol*
Lekoklar® *vezi Claritromicina*
Lemesil® *vezi Nimesulid*
Lemod® *vezi Metilprednisolonum*
Leponex® *vezi Clozapina*
Leridip® *vezi Lercanidipine*
Lescol® *vezi Fluvastatina*
Leukeran® *vezi Clorambucil*
Levant® *vezi Lansoprazol*
Levemir Flexpen® *vezi Insulina Detemir*
Levitra® *vezi Vardenafil*
Levofloxacina Actavis® *vezi Levofloxacin*
Levomepromazin® *vezi Levomepromazina*
Lexotan® *vezi Bromazepam*
Lexotanil® *vezi Bromazepam*
Lidocain® *vezi Lidocaina*
Lincodar® *vezi Lincomicina*
Linisan® *vezi Citalopram*
Lioresal® *vezi Baclofen*
Lipanor® *vezi Ciprofibrat*
Lipivim® *vezi Fenofibrat*
Lipofib® *vezi Fenofibrat*
Lisigamma® *vezi Lisinopril*
Lisinopril® *vezi Lisinopril*
Lisiren® *vezi Lisinopril*
Lithium Carbonicum® *vezi Litiu Carbonat*
Locoid® *vezi Hidrocortizon*
Lokren® *vezi Betaxolol*
Lomexin® *vezi Fenticonazol*
Loratadin® *vezi Loratadina*
Loratadina® *vezi Loratadina*
Loratin® *vezi Loratadina*
Lorista® *vezi Losartan*
Losartan Farmal® *vezi Losartan*
Losec® *vezi Omeprazol*
Lovastatin® *vezi Lovastatina*
Lovastatina® *vezi Lovastatina*
Lovir® *vezi Aciclovir*
Lozap® *vezi Losartan*
L-Thyroxin® *vezi Levotiroxina*
Lucetam® *vezi Piracetam*
Ludiomil® *vezi Maprotilina*
Lumigan® *vezi Bimatoprost*
Lusopress® *vezi Nitrendipina*
Lysodren® *vezi Mitotan*
Lytakr® *vezi Cladribine*
Lyzolin® *vezi Cefazolin*
Lyzone® *vezi Cefoperazone*

M

Mabcampath® *vezi Alemtuzumab*
Mabron® *vezi Tramadol*
Mabthera® *vezi Rituximab*
Madopar® *vezi Levodopa + Benserazida*
Magrilan® *vezi Fluoxetine*
Malarone® *vezi Atovaquone + Proguanil*
Maleat De Ergometrina® *vezi Ergometrina*
Maltofer® *vezi Fier Polimaltozat*
Maninil® *vezi Glibenclamid*
Manitol® *vezi Manitol*
Marcaine® *vezi Bupivacaina*
Mastoprofen® *vezi Progesterone*
Maxalt® *vezi Rizatriptan*
Maxidex® *vezi Dexametazona*
Maxipime® *vezi Cefepime*
Medaxone® *vezi Ceftriaxone*
Medifor® *vezi Metformin*
Medocef® *vezi Cefoperazone*
Medoclav® *vezi Amoxicilina + Acid Clavulanic*
Medoclor® *vezi Cefaclor*
Medostatin® *vezi Lovastatina*
Medrol® *vezi Metilprednisolonum*
Medroxiprogesteron® *vezi Medroxiprogesteron*
Meglimid® *vezi Glimepirid*
Meguan® *vezi Metformin*
Melartrin® *vezi Meloxicam*
Melox® *vezi Meloxicam*
Meloxicam® *vezi Meloxicam*
Memotal® *vezi Piracetam*
Menopur® *vezi Menotropina*
Meprobamat® *vezi Meprobamat*
Meronem® *vezi Meropenem*
Mestinon® *vezi Piridostigmina*
Metalyse® *vezi Tenecteplaza*
Metfogamma® *vezi Metformin*
Metformin® *vezi Metformin*
Methotrexat® *vezi Metotrexatum*
Metoclopramid® *vezi Metoclopramidum*
Metoprolol® *vezi Metoprolol*
Metosuccinat® *vezi Metoprolol*
Metotrexate® *vezi Metotrexatum*
Metronidazol® *vezi Metronidazol*
Mexitil® *vezi Mexiletin*
Miacalcic® *vezi Calcitonina*
Mialgin® *vezi Petidina*
Micardis® *vezi Telmisartan*
Micogal® *vezi Itraconazol*
Miconal® *vezi Miconazol*
Miconazol® *vezi Miconazol*
Microser® *vezi Betahistina*
Midazolam® *vezi Midazolam*
Mifegyne® *vezi Mifepristone*
Milurit® *vezi Allopurinol*
Minipress® *vezi Prazosin*
Minirin® *vezi Desmopresina*
Miofilin® *vezi Aminofilina*
Mioritmin® *vezi Amiodarona*
Miostat® *vezi Carbacol*
Miostin® *vezi Neostigmina*
Mirapexin® *vezi Pramipexole*
Mirena® *vezi Levonorgestrel*
Mirtazapin® *vezi Mirtazapine*
Mirtazapina® *vezi Mirtazapine*
Mirtazapine® *vezi Mirtazapine*
Mirzaten® *vezi Mirtazapine*
Mivacron® *vezi Mivacurium*
Mivara® *vezi Felodipina*
Mixtard Penfill® *vezi Insulina*
Moduxin® *vezi Trimetazidina*
Moldamin® *vezi Benzatinpenicilina*
Mononitron® *vezi Isosorbid Mononitrat*
Monopril® *vezi Fosinopril*
Morfina® *vezi Morfina*
Movalis® *vezi Meloxicam*
Moxilen® *vezi Amoxicilina*
Moxogamma® *vezi Moxonidina*
Moxonidin® *vezi Moxonidina*
Mst Continus® *vezi Morfina*
Mucotreis® *vezi Carbocisteina*
Mycobutin® *vezi Rifabutin*
Mycofenolat Mofetil® *vezi Mycofenolate Mofetil*
Mycomax® *vezi Fluconazol*
Mycophenolate Mofetil® *vezi Mycofenolate Mofetil*
Mycosyst® *vezi Fluconazol*
Mydriacyl® *vezi Tropicamida*
Mydrum® *vezi Tropicamida*
Myfenax® *vezi Mycofenolate Mofetil*
Myfortic® *vezi Mycofenolate Mofetil*
Myleran® *vezi Busulfan*

N

Nalbuphine® *vezi Nalbufina*
Nalixid® *vezi Acid Nalidixic*
Nallian® *vezi Gemcitabine*
Narcan® *vezi Naloxon*
Naropin® *vezi Ropivacaina*
Navelbine® *vezi Vinorelbine*
N-Cinarizina® *vezi Cinarizina*
N-Diclofenac® *vezi Diclofenac*
Nebacop® *vezi Nebivolol*
Nebido® *vezi Testosteron*
Nebilet® *vezi Nebivolol*
Nebinorm® *vezi Nebivolol*
Nebivolol® *vezi Nebivolol*
Neblotensol® *vezi Nebivolol*
Nefrix® *vezi Hidroclorotiazida*
Neo - Endusix® *vezi Tenoxicam*
Neorecormon® *vezi Eritropoetina*
Neostigmina® *vezi Neostigmina*
Neotigason® *vezi Acitretin*
Netromycine® *vezi Netilmicina*
Nettacin® *vezi Netilmicina*
Nettavisc® *vezi Netilmicina*
Neupogen® *vezi Filgrastim*
Neurol® *vezi Alprazolam*
Neurostim® *vezi Piracetam*
Neurotop® *vezi Carbamazepina*
Nevralgin® *vezi Noraminofenazona (Metamizol)*
Nexium® *vezi Esomeprazol*
Niaspan® *vezi Acid Nicotinic*
Nifedipin® *vezi Nifedipina*
Nimbex® *vezi Ciproteron*

Nimesil® *vezi Nimesulid*
Nimesulid® *vezi Nimesulid*
Nimodipin® *vezi Nimodipina*
Nimotop® *vezi Nimodipina*
Nise® *vezi Nimesulid*
Nistatina® *vezi Nistatin*
Nitrazepam® *vezi Nitrazepam*
Nitroderm® *vezi Nitroglicerina*
Nitrofurantoina® *vezi Nitrofurantoin*
Nitroglicerina® *vezi Nitroglicerina*
Nitromint® *vezi Nitroglicerina*
Nitropector® *vezi Pentaeritritil Tetranitrat*
Nizatidin® *vezi Nizatidina*
Nizoral® *vezi Ketoconazol*
N-Metoclopramid® *vezi Metoclopramidum*
No - Spa® *vezi Drotaverine*
Noax Uno® *vezi Tramadol*
Nolet® *vezi Nebivolol*
Nolicin® *vezi Norfloxacin*
Nootropil® *vezi Piracetam*
Nopekar® *vezi Venlafaxine*
Nor Quin® *vezi Norfloxacin*
Noradrenaline® *vezi Noradrenalina*
Norcuron® *vezi Vecuronium*
Norflox® *vezi Norfloxacin*
Norfloxacin® *vezi Norfloxacin*
Norfloxacina® *vezi Norfloxacin*
Norvasc® *vezi Amlodipina*
Norvir® *vezi Ritonavir*
Novogast® *vezi Omeprazol*
Novomix Flexpen® *vezi Insulina Aspart*
Novonorm® *vezi Repaglinide*
Novorapid Penfill® *vezi Insulina Aspart*
Novosef® *vezi Ceftriaxone*
N-Piracetam® *vezi Piracetam*
N-Piroxicam® *vezi Piroxicam*
N-Prednison® *vezi Prednison*
N-Propranolol® *vezi Propranolol*
N-Ranitidin® *vezi Ranitidina*
Nurofen® *vezi Ibuprofen*
Nylex® *vezi Calcitonina*
Nyololel® *vezi Timolol*

O

Oestrogel® *vezi Estradiol*
Ofloxacin® *vezi Ofloxacin*
Ofloxacina® *vezi Ofloxacin*
Ofloxin® *vezi Ofloxacin*
Okacin® *vezi Lomefloxacin*
Olicard® *vezi Isosorbid Mononitrat*
Oltar® *vezi Glimepirid*
Omacor® *vezi Acid Omega-3*
Omedar® *vezi Omeprazol*
Omeprazol® *vezi Omeprazol*
Omeran® *vezi Omeprazol*
Omez® *vezi Omeprazol*
Omicral® *vezi Itraconazol*
Omnic® *vezi Tamsulozin*
Ondaran® *vezi Ondansetron*
Onkotrone® *vezi Mitoxantrone*
Onxol® *vezi Paclitaxel*
Ophtamesone® *vezi Betametazona*
Oprymea® *vezi Pramipexole*
Orfiril® *vezi Acid Valproic*
Orlobin® *vezi Amikacina*
Ortanol® *vezi Omeprazol*
Orungal® *vezi Itraconazol*
Osetron® *vezi Ondansetron*
Osmofundin® *vezi Manitol*
Ospamox® *vezi Amoxicilina*
Ospen® *vezi Fenoximetilpenicilina*
Ova - Mit® *vezi Clomifen*
Ovestin® *vezi Estriol*
Ovitrelle® *vezi Gonadotropina Corionica*
Oxacilina® *vezi Oxacilina*
Oxaliplatin® *vezi Oxaliplatin*
Oxiflux® *vezi Pentazocina*
Oxitocina S® *vezi Oxitocina*
Oxycontin® *vezi Oxicodon*
Oxytocin® *vezi Oxitocina*

P

Paclitaxel® *vezi Paclitaxel*
Paduden® *vezi Ibuprofen*
Paluxetil® *vezi Paroxetine*
Pamecil® *vezi Ampicilina*
Pamidronat® *vezi Pamidronat*
Pamired® *vezi Pamidronat*
Pan -Entamicine® *vezi Gentamicina*
Pantoprazol® *vezi Pantoprazol*
Papaverina® *vezi Papaverina*
Paroxetin® *vezi Paroxetine*
Pavulon® *vezi Pancuronium*
Paxetin® *vezi Paroxetine*
Pefloxacin® *vezi Pefloxacin*
Penicilina Sodica® *vezi Benzilpenicilina*
Penicilina V® *vezi Fenoximetilpenicilina*
Pentasa® *vezi Mesalazina*
Pentoxi® *vezi Pentazocina*
Pentoxifilin® *vezi Pentazocina*
Perfalgan® *vezi Acetaminofen*
Peritol® *vezi Ciproheptadina*
Permazole® *vezi Mebendazol*
Petinimid® *vezi Ethosuximida*
Pharma-Ferrum® *vezi Fier Polimaltozat*
Pharmataz® *vezi Mirtazapine*
Phenhydan® *vezi Fenitoin*
Physiotens® *vezi Moxonidina*
Pimafucin® *vezi Natamicina*
Piperacillin/Tazobactam® *vezi Piperacilina + Tazobactam*
Piracetam® *vezi Piracetam*
Piramil® *vezi Ramipril*
Pirazinamida® *vezi Pirazinamida*
Piroxicam® *vezi Piroxicam*
Piroxsal® *vezi Piroxicam*
Plaquenil® *vezi Hidroxiclorochina*
Plavix® *vezi Clopidogrel*
Plegomazin® *vezi Clorpromazina*
Plendil® *vezi Felodipina*
Plexxo® *vezi Lamotrigine*
Pneumera® *vezi Formoterol*
Posipres® *vezi Venlafaxine*
Pralip® *vezi Pravastatina*
Pramipexol® *vezi Pramipexole*
Pravator® *vezi Pravastatina*
Prazolex® *vezi Alprazolam*
Prednison® *vezi Prednison*
Preductal® *vezi Trimetazidina*
Pregnyl® *vezi Gonadotropina Corionica*
Prenessa® *vezi Perindopril*
Presid® *vezi Felodipina*
Prestarium® *vezi Perindopril*
Pridax® *vezi Alprostadil*
Pridia® *vezi Donepezil*
Primalan® *vezi Mequitazina*
Prindex® *vezi Perindopril*
Pritor® *vezi Telmisartan*
Proclorperazina® *vezi Proclorperazina*
Profenid® *vezi Ketoprofen*
Profinal® *vezi Ibuprofen*
Progestogel® *vezi Progesterone*
Prograf® *vezi Tacrolimus*
Prometazina® *vezi Prometazina*
Pronoran® *vezi Piribedil*
Propafenon® *vezi Prometazina*
Propafenona® *vezi Prometazina*
Propofol® *vezi Propofol*
Propranolol® *vezi Propranolol*
Protamin Sulfat® *vezi Sulfat de protamina*
Protamine Suate® *vezi Sulfat de protamina*
Protopic® *vezi Tacrolimus*
Prozac® *vezi Fluoxetine*
Pulmicort® *vezi Budesonid*
Pulmozyme® *vezi Dornaza Alfa*
Puri - Nethol® *vezi Mercaptopurina*

Q

Quamatel® *vezi Famotidina*
Quinapril® *vezi Quinapril*
Quinaran® *vezi Quinapril*

R

Ramigamma® *vezi Ramipril*
Ramipril® *vezi Ramipril*
Ramiran® *vezi Ramipril*
Ranitidin® *vezi Ranitidina*
Ranitidina® *vezi Ranitidina*
Ranolip® *vezi Lisinopril*
Ranos® *vezi Alendronat*
Rapamune® *vezi Sirolimus*
Rapilysin® *vezi Reteplaza*
Rasilez® *vezi Aliskiren*
Rawel® *vezi Indapamida*
Rebetol® *vezi Ribavirin*
Rebif® *vezi Interferon*
Reboxil® *vezi Amoxicilina*
Recofol® *vezi Propofol*
Recoxa® *vezi Meloxicam*
Reditens® *vezi Indapamida*
Refen® *vezi Diclofenac*
Regadrin B® *vezi Bezafibrat*
Relenza® *vezi Zanamivir*
Remeron® *vezi Mirtazapine*
Reopro® *vezi Abciximab*
Requip® *vezi Ropinirole*
Retrovir® *vezi Zidovudina*
Reuprofen® *vezi Ibuprofen*
Reuxen® *vezi Naproxen*
Revada® *vezi Diosmina*
Revatio® *vezi Sildenafil*
Revia® *vezi Naltrexon*
Rexetin® *vezi Paroxetine*
Reyataz® *vezi Atazanavir*
Rheumavek® *vezi Diclofenac*
Rhinathiol® *vezi Carbocisteina*
Rhinocort® *vezi Budesonid*
Rifampicina® *vezi Rifampicina*
Rileptid® *vezi Risperidone*
Rilutek® *vezi Riluzole*
Rinoclenil® *vezi Beclometazona*
Risedronat® *vezi Risedronat*
Risek® *vezi Omeprazol*
Risendros® *vezi Risedronat*
Rison® *vezi Risperidone*
Rispen® *vezi Risperidone*
Risperidona® *vezi Risperidone*
Risperidone® *vezi Risperidone*
Rispolept® *vezi Risperidone*
Risset® *vezi Risperidone*
Rivastigmina® *vezi Rivastigmine*
Rivotril® *vezi Clonazepam*
Robitussin® *vezi Dextrometorfan*
Rocephin® *vezi Ceftriaxone*

Roclarin® *vezi Claritromicina*
Rocuronium® *vezi Rocuronium*
Rofedex® *vezi Dextrometorfan*
Roferon® *vezi Interferon*
Rogluten® *vezi Aminoglutetimida*
Roletra® *vezi Loratadina*
Romergan® *vezi Prometazina*
Romparkin® *vezi Trihexifenidilum*
Ropinirol® *vezi Ropinirole*
Rovamycine® *vezi Spiramicina*
Roxamed® *vezi Roxitromicina*
Roxithromycin® *vezi Roxitromicina*
Rubifen® *vezi Ketoprofen*
Rytmonorm® *vezi Prometazina*
Rytmonorm® *vezi Prometazina*

S

Salazidin® *vezi Sulfasalazina*
Salazopyrin® *vezi Sulfasalazina*
Salbutamol® *vezi Salbutamol*
Salofalk® *vezi Mesalazina*
Sandimmun Neoral® *vezi Ciclosporina*
Sandostatin® *vezi Octreotid*
Sanval® *vezi Zolpidem*
Scobutil® *vezi Butilscopolamina*
Sedacoron® *vezi Amiodarona*
Sefotak® *vezi Cefotaxime*
Seftrion® *vezi Ceftriaxone*
Selegos® *vezi Selegiline*
Seltraz® *vezi Pantoprazol*
Serdolect® *vezi Sertindol*
Seretide® *vezi Salmeterol + Fluticazona*
Serlift® *vezi Sertraline*
Seroquel® *vezi Quetiapine*
Seroxat® *vezi Paroxetine*
Sertralin® *vezi Sertraline*
Sertralina® *vezi Sertraline*
Setaloft® *vezi Sertraline*
Setronon® *vezi Ondansetron*
Sevorane® *vezi Sevofluran*
Sevredol® *vezi Morfina*
Sial® *vezi Simvastatina*
Sicovit B6 *vezi Cianocobalamina*
Sicovit B6 *vezi Piridoxina*
Sicovit B6 *vezi Tiamina*
Sificetina® *vezi Cloramfenicol*
Silubin® *vezi Buformin*
Simcor® *vezi Simvastatina*
Simvacard® *vezi Simvastatina*
Simvagamma® *vezi Simvastatina*
Simvahexal® *vezi Simvastatina*
Simvastatin® *vezi Simvastatina*
Simvastatina® *vezi Simvastatina*
Simvor® *vezi Simvastatina*
Sindaxel® *vezi Paclitaxel*
Sindovin® *vezi Vincristine*
Sindronat® *vezi Clodronat*
Sindroxocin® *vezi Doxorubicina*
Sinerdol® *vezi Rifampicina*
Singulair® *vezi Montelukast*
Sinplatin® *vezi Cisplatin*
Sintalgon® *vezi Metadona*
Sintenal® *vezi Simvastatina*
Sintopozid® *vezi Etoposid*
Sintrom® *vezi Acenocoumarol*
Siofor® *vezi Metformin*
Sistar® *vezi Felodipina*
Solu - Decortin® *vezi Prednisolon*
Sorbitol® *vezi Sorbitol*
Sortis® *vezi Atorvastatina*
Sotagamma® *vezi Sotalol*
Sotalol® *vezi Sotalol*
Spiriva® *vezi Tiotropium*
Spironolactona® *vezi Spironolactona*
Spitomin® *vezi Buspirona*
Sporidex® *vezi Cefalexin*
Sporilin® *vezi Itraconazol*
Stamlo® *vezi Amlodipina*
Standacillin® *vezi Ampicilina*
Stilnox® *vezi Zolpidem*
Stimuloton® *vezi Sertraline*
Stocrin® *vezi Efavirenz*
Strevital® *vezi Streptomicina*
Stugeron® *vezi Cinarizina*
Sucralan® *vezi Sucralfat*
Sufentanil® *vezi Sufentanil*
Sulfasalazin® *vezi Sulfasalazina*
Sulfat De Atropina® *vezi Atropina*
Sulidamor® *vezi Nimesulid*
Sumacta® *vezi Sumatriptan*
Sumamed® *vezi Azitromicina*
Sumatriptan® *vezi Sumatriptan*
Sumetrolim® *vezi Sulfametoxazol + Trimetoprim*
Suprane® *vezi Desfluran*
Symphoral® *vezi Loratadina*

T

Tafen Nasal® *vezi Budesonid*
Tagremin® *vezi Sulfametoxazol + Trimetoprim*
Talliton® *vezi Carvedilol*
Talosan® *vezi Losartan*
Tamiflu® *vezi Oseltamivir*
Tamoneprin® *vezi Tamoxifen*
Tamoxifen® *vezi Tamoxifen*
Tamsol® *vezi Tamsulozin*
Tamsulosin® *vezi Tamsulozin*
Tanyz® *vezi Tamsulozin*
Tardip® *vezi Amlodipina*
Tardyferon® *vezi Fier Saruri*
Targocid® *vezi Teicoplanin*
Tavanic® *vezi Levofloxacin*
Taver® *vezi Carbamazepina*
Taxotere® *vezi Docetaxel*
Tazocin® *vezi Piperacilina + Tazobactam*
Tegretol® *vezi Carbamazepina*
Telbine® *vezi Vinorelbine*
Telfast® *vezi Fexofenadina*
Telzir® *vezi Fosamprenavir*
Temodal® *vezi Temozolomid*
Tenaxum® *vezi Rilmenidina*
Tenox® *vezi Amlodipina*
Tenoxicam® *vezi Tenoxicam*
Teofilina® *vezi Teofilina*
Teotard® *vezi Teofilina*
Terbinafina® *vezi Terbinafina*
Terbinafine® *vezi Terbinafina*
Terbinaran® *vezi Terbinafina*
Terbisil® *vezi Terbinafina*
Tertensif® *vezi Indapamida*
Tetraciclina® *vezi Tetraciclina*
Tevagrastim® *vezi Filgrastim*
Thelmox® *vezi Mebendazol*
Theo® *vezi Teofilina*
Thiopental® *vezi Tiopental*
Thyro -6® *vezi Levotiroxina*
Tiberal® *vezi Ornidazol*
Ticlid® *vezi Ticlopidina*
Ticlodin® *vezi Ticlopidina*
Ticlopidin® *vezi Ticlopidina*
Tienam® *vezi Imipenem + Cilastatin*
Tilcotil® *vezi Tenoxicam*
Timabak® *vezi Timolol*
Timentin® *vezi Ticarcilina + Acid Clavulanic*
Timo-Gal® *vezi Timolol*
Timolol® *vezi Timolol*
Timonil® *vezi Carbamazepina*
Timoptic® *vezi Timolol*
Tineril® *vezi Glimepirid*
Tinizol® *vezi Tinidazol*
Tiprogyn® *vezi Tinidazol*
Tizanidina® *vezi Tizanidina*
Tobi® *vezi Tobramicina*
Tobisol® *vezi Tobramicina*
Tobrex® *vezi Tobramicina*
Tobrom® *vezi Tobramicina*
Tolbutamid® *vezi Tolbutamida*
Tonocalcin® *vezi Calcitonina*
Tonolysin® *vezi Lisinopril*
Topamax® *vezi Topiramate*
Topilex® *vezi Topiramate*
Topiramat® *vezi Topiramate*
Topran® *vezi Topiramate*
Torendo® *vezi Risperidone*
Torlepta® *vezi Topiramate*
Tracleer® *vezi Bosentan*
Tracrium® *vezi Atracurium*
Tradolan® *vezi Tramadol*
Tralgit® *vezi Tramadol*
Tramacalm® *vezi Tramadol*
Tramadol® *vezi Tramadol*
Tramadolor® *vezi Tramadol*
Tramag® *vezi Tramadol*
Tramal® *vezi Tramadol*
Tramundin® *vezi Tramadol*
Tranxene® *vezi Clorazepate*
Tratul® *vezi Diclofenac*
Travatan® *vezi Travoprost*
Travogen® *vezi Isoconazol*
Trental® *vezi Pentazocina*
Trezen® *vezi Perindopril*
Trileptal® *vezi Oxcarbazepina*
Trimetazidina® *vezi Trimetazidina*
Trinitrosan® *vezi Nitroglicerina*
Tritace® *vezi Ramipril*
Trittico® *vezi Trazodon*
Trizivir® *vezi Abacavir + Lamivudina + Zidovudina*
Trombostop® *vezi Acenocoumarol*
Tropicamida® *vezi Tropicamida*
Trusopt® *vezi Dorzolamida*
Tuadin® *vezi Donepezil*
Tussin® *vezi Dextrometorfan*

U

Ufexil® *vezi Ciprofloxacin*
Ulcoran® *vezi Ranitidina*
Ultiva® *vezi Remifentanil*
Ultop® *vezi Omeprazol*
Undestor® *vezi Testosteron*
Uniclophen® *vezi Diclofenac*
Unidox® *vezi Doxiciclina*
Uniflox® *vezi Ofloxacin*
Unitimolol® *vezi Timolol*
Urgendol® *vezi Tramadol*
Uroflow® *vezi Tolterodin*
Ursofalk® *vezi Acid Ursodeoxicolic*
Ursosan® *vezi Acid Ursodeoxicolic*
Urutal® *vezi Betahistina*
Utrogestan® *vezi Progesterone*

V

Vabadin® *vezi Simvastatina*
Vagifem® *vezi Estradiol*
Valcyte® *vezi Valganciclovir*

Valdacir® *vezi Valaciclovir*
Valtrex® *vezi Valaciclovir*
Valutens® *vezi Indapamida*
Valzer® *vezi Meloxicam*
Vancomycin® *vezi Vancomicina*
Vasaprostan® *vezi Alprostadil*
Vasilip® *vezi Simvastatina*
Vasocardin® *vezi Metoprolol*
Vasorex® *vezi Amlodipina*
Velaxin® *vezi Venlafaxine*
Vendal® *vezi Morfina*
Venlafaxina® *vezi Venlafaxine*
Venlagamma® *vezi Venlafaxine*
Venofer® *vezi Fier Sucroza*
Ventavis® *vezi Iloprost*
Venter® *vezi Sucralfat*
Ventolin® *vezi Salbutamol*
Vepesid® *vezi Etoposid*
Verapamil® *vezi Verapamil*
Vercef® *vezi Cefaclor*
Vermigal Novo® *vezi Albendazol*
Vermox® *vezi Mebendazol*
Verogalid® *vezi Verapamil*
Verospiron® *vezi Spironolactona*
Vesicare® *vezi Solifenacin*
Vestibo® *vezi Betahistina*
Vfend® *vezi Voriconazol*
Viagra® *vezi Sildenafil*
Vibramycin® *vezi Doxiciclina*
Vidan® *vezi Acid Mefenamic*
Videx Ec® *vezi Didanozina*
Vidotin® *vezi Perindopril*
Vigamox® *vezi Moxifloxacin*
Vinblastine® *vezi Vinblastine*
Vinorelbin® *vezi Vinorelbine*
Vinorelbine® *vezi Vinorelbine*
Viramune® *vezi Nevirapina*
Viread® *vezi Tenofovir*
Viregyt® *vezi Amantadina*
Virgan® *vezi Ganciclovir*
Virolex® *vezi Aciclovir*
Vistabel® *vezi Toxina Botulinica*
Vitamin E® *vezi Tocoferol*
Vitamina B6® *vezi Piridoxina*
Vitamina C® *vezi Acid Ascorbic*
Vitamina E® *vezi Tocoferol*
Vivace® *vezi Ramipril*
Voltaren® *vezi Diclofenac*

W

Wellbutrin® *vezi Bupropion*

X

Xalatan® *vezi Latanoprost*
Xanax® *vezi Alprazolam*
Xatral® *vezi Alfuzosin*
Xebarin® *vezi Lamotrigine*
Xenoma® *vezi Risperidone*
Xibimer® *vezi Sumatriptan*
Xilina® *vezi Lidocaina*
Ximprove® *vezi Sertraline*
X-Pressol® *vezi Nebivolol*
Xyzal® *vezi Levocetirizina*

Y

Yasnal® *vezi Donepezil*

Z

Zaldiar® *vezi Tramadol + Acetaminofen*
Zanocin® *vezi Ofloxacin*
Zantac® *vezi Ranitidina*
Zaredil® *vezi Simvastatina*
Zavedos® *vezi Idarubicina*
Zeffix® *vezi Lamivudina*
Zeldox® *vezi Ziprasidone*
Zenra® *vezi Ramipril*
Zentel® *vezi Albendazol*
Zeplan® *vezi Simvastatina*
Zeplan® *vezi Simvastatina*
Zerit® *vezi Stavudina*
Ziagen® *vezi Abacavir*
Zidoxer® *vezi Topiramate*
Zinacef® *vezi Cefuroxime*
Zinnat® *vezi Cefuroxime*
Zitrocin® *vezi Azitromicina*
Zmax® *vezi Azitromicina*
Zocor® *vezi Simvastatina*
Zofran® *vezi Ondansetron*
Zoladex® *vezi Goserelin*
Zoloft® *vezi Sertraline*
Zoloft® *vezi Sertraline*
Zolpidem® *vezi Zolpidem*
Zomen® *vezi Zofenopril*
Zometa® *vezi Zoledronat*
Zovirax® *vezi Aciclovir*
Zoxon® *vezi Doxazosin*
Zyban® *vezi Bupropion*
Zypadhera® *vezi Olanzapine*
Zyprexa® *vezi Olanzapine*
Zyprexa® *vezi Olanzapine*
Zyrtec® *vezi Cetirizina*
Zyvoxid® *vezi Linezolid*

INDEX

A

Abacavir · 948, 956, 960
Abciximab · 342, 416, 427, 580
Acarboza · 766, 773
Acebutolol · 51, 171, 191
Aceclidine · 84, 85
Acemannan · 1081
Acenocumarol · 415
Acetaminofen · 509, 511
Acetazolamida · 366, 368, 369, 370, 436, 447, 490, 641, 653, 654, 749
Acetilcisteina · 611, 613
Acetilcolina · 51, 62, 65, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 79, 81, 83, 85
Acetildigitoxina · 320
Acetohexamida · 765
Aciclovir · 949, 961, 962, 963, 964, 966, 971
Acid 5-aminosalicilic · 479
Acid acetic · 840, 845
Acid acetilsalicilic · 49, 61, 304, 318, 342, 346, 416, 425, 481, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 494, 495, 496, 531
Acid alginic · 438
Acid ascorbic · 860, 947
Acid aspartic · 474, 476
Acid benzoic · 840, 844
Acid boric · 840, 844
Acid chenodeoxicolic · 472, 473
Acid cis-retinoic · 1063
Acid clavulanic · 876
Acid dehidrocolic · 472
Acid epsilon-aminocaproic · 407, 413, 431
Acid etacrinic · 359, 366, 371, 373
Acid flufenamic · 416, 429, 482, 506
Acid folic · 346, 393, 399, 400
Acid fosfonacetic · 950
Acid fusidic · 889, 920
Acid glutamic · 474, 477, 478
Acid hipocloros · 840, 847
Acid hipuric · 947
Acid iopanoic · 726
Acid mandelic · 947
Acid mefenamic · 482, 506
Acid nalidixic · 835, 921, 922
Acid nicotinic · 226, 344, 353, 355
Acid niflumic · 482, 506
Acid oxolinic · 835, 921
Acid paraaminobenzoic · 49
Acid pipemidinic · 835, 921
Acid salicilic · 470, 840, 845
Acid salicilsalicilic · 481, 491
Acid tolfenamic · 482, 506
Acid tranexamic · 407, 414
Acid transretinoic · 1063
Acid tricloracetic · 406
Acid undecilenic · 840, 845, 975, 992
Acid ursodeoxicolic · 441, 472, 473
Acid valproic · 31, 641, 649, 650, 663, 678
Acipimox · 344, 354, 355
Acitretin · 33
Acizi graşi de tip omega-3 · 344
Aclarubicin · 1046, 1050
Acridină · 856
Acrosoxacin · 835, 921
Actinomicina D · *Vezi Dactinomicina*
Adefovir-dipivoxil · 956, 957
Adenozina · 329, 341
Adrenalina · 117, 122, 130, 135, 136, 137, 250, 406, 560
Aerodin · 1081, 1092, 1094, 1095
Ajmalina · 328, 330
Alacepril · 292, 294, 296, 298
Albastrul de metilen · 856
Albendazol · 997, 1019, 1020
Alcool etilic · 26, 29, 30, 33, 226, 490, 552, 639, 840, 842
Alcool iodat · 840, 846
Alcool izopropilic · 697, 840, 842
aldosteron · 778, 780
Alemtuzumab · 1057
Alendronat · 744
Alfa-anilino-fenil-acetamida · 949, 970
Alfa-difluoro-metil-ornitina · 997
Alfentanil · 592, 603
Alfuzosin · 170, 180
Alimemazina · 268
Aliskiren · 292, 301
Allopurinol · 27, 526, 529, 748, 995, 1008, 1032
Allylestrenol · 804
Alosetron · 276, 283, 454, 459
Alpidem · 632
Alprazolam · 444, 552, 626
Alprenolol · 171, 189
Alprostadil · 226, 314, 317, 416, 429
Alteplaza · 416, 430
Altesin · 566, 576
Altiopril · 292, 294, 296
Altretamina · 1046, 1055
Alverine · 453
Alvimopan · 593, 607
Amantadina · 132, 157, 162, 539, 553, 948, 951, 952
Ambenoniu · 86, 87, 90
Ambroxol · 611, 614
Amdoxovir · 956, 958
Amfetamina · 29, 31, 34, 132, 157, 160, 161, 210, 539, 697
Amfotericina B · 60, 975, 976, 977, 1008, 1074
Amifostine · 1056, 1062
Amikacina · 893, 933, 940, 947
amilaza · 469
Amilorid · 359, 367, 382, 383, 384, 781
Aminofenazona · 509, 510
Aminofilina · *Vezi Teofilina*
Aminoglutetimida · 789, 791, 1056, 1059
Amiodarona · 326, 328, 337, 342
Amithiozon · 944, 946
Amitriptilina · 134, 167, 682
Amlexanox · 260, 263
Amlodipina · 224
Amobarbital · 618
Amodiachina · 996, 1009, 1010, 1011
Amodiafine · 1057
Amoxapine · 134, 167, 682, 686, 687
Amoxicilina · 18, 437, 866, 871
Amphenone B · 789, 792
Amphotericina B · 947
Ampicilina · 18, 31, 33, 437, 826, 827, 829, 866, 871, 874, 947
Ampiroxicam · 482, 505
Amprenavir · 949, 972, 973
Amrinona · 320, 327, 360
Amsacrine · 1056, 1060
Anandamida · 701, 705
Anastrozole · 1056, 1059
Androstalonona · 1056, 1058
Angiotensina · 254, 293
Anisindiona · 415, 423
Anistreplase · 416, 430
Antazoline · 268
antocianozide · 361, 364
apa oxigenată · 406, 840, 848
Apomorfina · 133, 166, 539, 550
Apraclonidina · 194, 198, 199, 200, 201, 202, 203
Aprepitant · 460, 463
Aprindina · 328, 330

Aprotinina · 49, 304, 305, 407, 414
Arbaprostil · 314, 316
Arcitumomab · 1057, 1066
Arecolina · 83
Arginina · 474, 477
Aripiprazole · 169, 667, 677
Artemether · 996, 1009, 1018
Artemisinin · 996, 1009, 1018, 1081
Artesunate · 996, 1009, 1018
Articaina · 558, 564
Asparaginaza · 1030, 1056, 1061
Astemizol · 269, 271, 903, 986
Atazanavir · 949, 972
Atenolol · 171, 190, 694
Atevirdina · 949, 970
Atorvastatina · 344, 348, 349, 350
Atovaquone · 996, 1021
Atracurium · 110, 112, 260, 261, 533
Atropina · 51, 64, 65, 85, 92, 94, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 173, 251, 453, 460, 540
Auranofin · 513, 516
Aurotioglucoza · 513, 516
Aurotiomalat de sodiu · 513
Azacitidina · 1026, 1040, 1068
Azapropazona · 482, 504
Azatioprina · 520, 1026, 1033, 1034, 1068
Azelastin · 269
Azidotimidina · 950
Azitromicina · 437, 454, 459, 838, 899, 902, 996
Azlocilina · 33, 829, 866
Azotat de argint · 840, 850
Aztreonam · 834, 863, 883

B

Bacilul Calmette-Guerin · 1080, 1084
Bacitracina · 834, 836, 863, 887, 888
Baclofen · 534, 537, 553
Balsalazide · 479
Bambuterol · 131, 151, 250
Bamethan · 131, 151, 154
Bamipine · 268
Beclometazona · 251, 782
Benazepril · 292, 294, 296
Bendroflumetiazida · 366, 376, 378
Benserazida · 132, 165, 539, 543
Benzalkoniu · 841, 855
Benzatinpenicilina · 866, 870
Benzilpenicilina · *Vezi Penicilina G*
Benzoat de sodiu · 611, 612
Benzocaina · 461, 558, 562
Benztiazida · 366, 376, 378
Benztropina · 95, 106, 540
Bepridil · 224, 230, 231
betacarboline · 65
Betahistidina · 260, 262
Betametazona · 782
Betanecol · 83, 85, 454
Betaxolol · 171, 190
Betazole · 260, 262
Bethanidina · 194
Bevacizumab · 1057, 1064
Bezafibrat · 344, 351, 352
Bicarbonat de sodiu · 47, 388, 438, 439, 440, 441
Bifonazol · 975, 982, 987, 988, 989
Bimatoprost · 317
Biostim · 1080, 1088
Biperiden · 95, 106, 540
Biscumacetat de etil · 415
Bisdihidroxicumarina · 415, 423
Bismut dicitrat tripotasic · 437, 449
Bismut subcarbonic · 437, 449
Bismut subnitric · 437, 449
Bisoprolol · 171, 189, 190, 359
Bithionol · 997
Bleomicina · 60, 726, 1026, 1041, 1052
Bosentan · 308
Brequinar sodic · 1069, 1077
Bretilium · 328, 337, 338
Brimonidina · 194, 198, 199, 200, 201, 202, 203
Brinzolamida · 366, 368, 369, 370
Brivudina · 949, 961, 962, 963, 965
Brofaromine · 133, 166, 683, 689
Bromhexin · 611, 614
5-Bromouracil · 949
Bromindiona · 415
Bromisoval · 634
Bromocriptina · 133, 166, 539, 548, 722, 815
Brompheniramine · 268
Bromura de Azamethoniu · 108
Bromvinildeoxiuridina · 948, 954
Broncho-Vaxom · 1081, 1093, 1094
Bronhodin · 1081, 1092, 1094
Bucillamina · 1069
Bucindolol · 171, 192, 359
Budesonid · 251, 782
Bufenina · 131, 151, 154
Buformin · 766, 771, 772
Bumetanida · 366, 371
Bupivacaina · 558, 561, 564
Bupranolol · 171
Buprenorfina · 593, 605
Bupropion · 134, 167, 278, 287, 682, 686, 687
Buserelina · 800, 801, 1056, 1058
Buspirona · 276, 281, 637, 639
Busulfan · 31, 1046, 1048, 1049
Butabarbital · 618
Butamirat · 609, 610
Butiazida · 366, 376, 378
Butilscopolamina · 64, 94, 103, 104, 453, 460
Butorfanol · 593, 606
Butoxamina · 171
Butriptilina · 134, 167, 682

C

Cabergoline · 133, 166, 539, 549
cafeina · 30, 33, 220, 225, 234, 236, 320, 367, 396, 690, 697
Calcifediol · 748
Calcitonina · 735, 741, 742, 750
Camsilat de Trimetafan · 108, 109, 358
Candesartan · 292, 299
Candicidin · 975, 992
Cantastim · 1080, 1089
Capecitabine · 1026, 1068
Capreomicina · 933, 940
Capromab · 1057, 1066
Captopril · 18, 67, 292, 294, 296, 298
Carbacol · 59, 83, 85
Carbamazepina · 26, 31, 424, 553, 554, 639, 641, 647, 663, 678, 1074
Carbazocroma · 407, 412
Carbenicilina · 866, 875, 947
Carbenoxolona · 437, 451
Carbidopa · 132, 165, 539, 543
Carbimazole · 66, 726, 730, 731
Carbinoxamina · 268, 460
Carbocisteina · 611, 613
Carbocromen · 342
Carbonat de calciu · 47, 438, 440, 735, 746
Carbonat de magneziu · 438
Carboplatin · 1046, 1053
Carboprost · 213, 314, 315
Carbromal · 634
cărbune activat · 47, 65
Carisoprodol · 95, 106, 534
Carmustine · 60, 1046, 1048, 1049
Carprofen · 481, 492, 493, 494
Carteolol · 171, 189
Carvedilol · 61, 171, 192, 359
Caspofungina · 975, 992
CCB · 1081, 1094
Cefaclor · 878
Cefadroxil · 878
Cefalexin · 878
Cefalotin · 31, 829, 878
Cefamandole · 881
Cefapirin · 878
Cefazolin · 878
Cefepime · 878
Cefixime · 878
Cefmetazole · 878
Cefonicid · 878
Cefoperazone · 878, 881
Ceforanid · 878
Cefotaxime · 878
Cefotetan · 878, 881
Cefotiam · 878
Cefoxitime · 878
Cefoxitin · 33, 829
Cefpirone · 878
Cefpodoxime · 878
Cefradine · 878
Ceftazidime · 878
Ceftibuten · 878
Ceftizoxim · 878
Ceftriaxone · 878
Cefuroxime · 878, 880
Celecoxib · 482, 508
Celiprolol · 171, 191
Cerivastatina · 344, 348, 349, 350
Certoparina · 420
Cetirizina · 269
Cetuximab · 1057, 1064
Cevimeline · 84, 85

Chinidina · 31, 58, 66, 326, 328, 330, 444, 1013
Chinina · 260, 261, 996, 1009, 1012, 1013
Chlormezanone · 534
Ciancobalamina · *Vezi Vitamina B12*
Cibenzolina · 328, 334
Ciclobarbital · 618
Ciclobenzaprina · 95, 106, 534
Ciclocumarol · 415
Ciclofosfamida · 60, 520, 1046, 1047, 1048, 1049, 1050, 1068
Cicloguanil embonat · 995, 1008
Ciclopentiazida · 366, 376, 378
Ciclopentolat · 95, 106
Ciclopirox · 975, 992, 993, 994
Ciclopropan · 137, 566
Cicloserina · 834, 863, 886, 933, 947
Ciclosporina · 32, 350, 520, 829, 937, 986, 1069, 1072, 1073, 1074, 1076
Ciclotiazida · 366, 376, 378
Cidofovir · 949, 963, 964, 971
Ciglitazone · 766, 774, 775
Cilansetron · 276, 283, 454, 459, 460, 462
Cilastatin · 882
Cilazapril · 292, 294, 296
Cimetidina · 27, 269, 273, 274, 396, 424, 436, 442, 443, 444, 639, 986, 1003
Cinarizina · 224, 227, 230, 231
Cinoxacin · 835, 921
Ciprofibrat · 344, 351, 352
Ciprofloxacin · 34, 437, 830, 835, 921, 933
Ciproheptadina · 268, 270, 271, 272, 277, 285, 636
Cisaprid · 276, 280, 454, 458
Cisatracurium · 110, 113, 533
Cisplatin · 1046, 1050, 1053, 1054
Citalopram · 278, 286, 682, 688
Citarabina · 1026, 1039, 1060, 1068
Citrat de magneziu · 46, 466
Citrat de potasiu · 388
Citrat de sodiu · 388, 415
Cladribine · 1026, 1036, 1068
Claritromicina · 27, 437, 454, 459, 899, 901, 902, 903, 904, 1074
Clemastina · 268
Clenbuterol · 131, 151, 250
Clidinium · 94, 453
Clinafloxacin · 835, 921
Clindamicina · 827, 914, 915
Clinofibrate · 344, 351, 352
Cliochinol · 34, 830, 841, 857, 995, 998
Clobutinol · 609, 610
Clodronat · 744
Clofazimine · 933, 943, 944
Clofedanol · 609, 610
Clofibrat · 344, 350, 351, 352
Clofilium · 328, 337
Clomifen · 814, 815
Clomipramina · 134, 167, 682
Clonazepam · 534, 536, 554, 626, 629, 641, 652
Clonidina · 194, 195, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 292, 358, 468, 554
Clopamida · 366, 376, 378
Clopidogrel · 342, 416, 426
Cloralbetaina · 632
Cloralhidrat · 632, 639, 697
Clorambucil · 520, 1046, 1047, 1048, 1049, 1068
Cloramfenicol · 27, 31, 69, 827, 828, 838, 890, 891, 892, 937
Cloramina · 840, 847
Clorazepate · 626, 629, 641, 652
Clorchinaldol · 31, 34, 829, 830, 841, 859, 995, 998
Clordiazepoxid · 444, 552, 626, 629, 639
Clorexolona · 366, 376, 378
Clorfenezina · 95, 106
Clorfeniramin · 268
Clorfenoxamina · 268
Clorhexidina · 841, 853
Clorochina · 513, 514, 515, 995, 996, 998, 1009, 1010, 1011
Cloroform · 566
Cloropiramina · 268
Cloroprocaina · 558, 562
Clorotiazida · 366, 376, 378, 379, 749
Clorphenesine · 534
Clorpromazina · 66, 169, 272, 277, 460, 667, 671, 672, 673, 694
Clorpropamida · 387, 765, 768
Clorprotixen · 169, 667
Clortalidona · 366, 376, 378
Clortetraciclina · 907
Clorura de amoniu · 388, 490, 611, 612, 947
Clorura de calciu · 735, 746
Clorura de etil · 557, 558
Clorzoxazona · 95, 106, 534
Clotrimazol · 975, 982, 983, 984, 985, 986
Cloxacilina · 866, 871
Clozapine · 169, 277, 667, 676
Cocaina · 29, 30, 31, 34, 132, 143, 163, 210, 558, 561, 562, 697, 843, 851
Codeina · 592, 594, 601, 609
Colargol · 840, 850
Colchicina · 526, 527, 528, 754, 1069
Colecistokinina · 213
Colestipol · 344, 345, 346
Colestiramina · 18, 48, 326, 344, 345, 346, 396, 424
Colina · 72, 474, 475
Colinsalicilat de sodiu · 481, 491
Colistin · 888
Conagenin · 1082
Corynebacterium parvum · 1080, 1085
Creolina · 852
Crezoli · 841, 852
Cristal violet · 856
Cromoglicat de sodiu · 251, 260, 263, 264, 265, 266
Cromoglicat disodic · *Vezi Cromoglicat de sodiu*
Cromolyn sodium · *Vezi Cromoglicat de sodiu*
Curdlan sulfatat · 1081
Cyanidanol-3 · 1082
Cyclizine · 268
Cyproteron acetat · 800
Cytoblastin · 1082
Cytogenin · 1082

D

D53 · 1081, 1097, 1098
Dacarbazina · 1046, 1068
Dactinomicina · 1046
Dalfopristin · 905
Dalteparina · 420
Danaproid · 420
Danazol · 410, 806
Dantrolen · 533, 535
Dapson · 31, 944, 945, 946, 1069
Darifenacin · 94, 105
Daunorubicina · 1046, 1050
Debrisoquin · 194
Decametoniu · 108
Deferoxamina · 396
Dehidroemetin-resinat · 995, 1008
Delaminomicine · 1082
Delapril · 292, 294, 296
Delavirdina · 949, 970
Demecarium · 86, 90
Demeclociclina · 367, 907, 910
Deodan · 1080, 1087
deoxicorticosteron · 778
15-Deoxyspergualin · 1069, 1078
2-Deoxi-2-glucoza · 950
Desfluran · 566, 571
Desipramina · 134, 167, 682, 684
Deslanoside · 320
Desloratadina · 269, 271
Desmopresina · 389, 391, 410
Dexametazona · 461, 463, 652, 782
Dexfenfluramina · 278, 288
Dexmedetomidina · 194, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 534
Dextran · 47, 260, 261, 432, 433, 434, 1069
Dextriferon · *Vezi Fier polimaltozat*
Dextroamfetamina · 133, 166, 683, 689
Dextrometorfan · 592, 604, 609
Dextromoramid · 592, 604
Dextropropoxifen · 592, 604, 609
Dextrotiroxina · 344, 356
Dezocina · 593
Diamorfina · *Vezi Heroina*
Diazepam · 31, 444, 477, 534, 536, 552, 553, 566, 626, 629, 638, 641, 652, 748, 749
Diazoxid · 58, 226, 244, 292, 357, 358, 754, 768
Diciclomin · 94, 105, 453
Dicicloverine · 94, 105, 453
Diclofenac · 481, 497, 498, 526
Diclorfenamida · 366, 368, 369, 370

Dicloxacilina · 866, 871
Didanozina · 948, 956, 959
Dietilcarbamazină · 997
Dietilditiocarbamat de sodiu · 1082
Dietilstilbestrol · 811, 818, 1025, 1056, 1058
Difenadiona · 415
Difenciclimin · 95, 106, 540
Difenhidramina · 268, 272, 460, 540, 636
Difenilbutilpiperidine · 169, 667, 675
Difenilmetilpiperazinium · 83
Difenoxilat · 468, 592, 604
Difenoxin · 468, 592, 604
Diflunisal · 481, 491
Digitoxina · 320, 324
Digoxin · 31, 320, 324, 441
Dihidralazina · 357
Dihidrocodeina · 592, 601
Dihidroemetina · 995, 998, 1004
Dihidroergocristina · 170
Dihidroergotamina · 214
Dihidroergotoxina · 176
Diiodohidroxichinolina · 995, 998
Diloxanid-furoat · 995, 998, 999
Diltiazem · 58, 224, 227, 228, 229, 230
Dimenhydrinate · 268
Dimetadiona · 641, 651, 663
Dimetinden · 268
Dinoprost · 213, 314, 315
Dinoprostone · 213, 314, 315
Diosmin · 361, 364
Dipiridamol · 342, 416, 428
Diproxiphylline · 225, 232, 233
Diritromicina · 899
Disibiotin · 1081, 1094
Disopiramida · 58, 328, 330
Disoxaviril · 948, 951, 952
Distigmina · 86, 90, 454
Disulfiram · 27, 768, 881, 981
Dobesilat de calciu · 361, 363, 364
Dobutamina · 131, 151, 155, 320, 360
Docetaxel · 1026, 1045
Docosanol · 948, 953
Docusat · 466
Dofetilida · 328, 337
Dolansetron · 276, 283, 460, 462
Domperidon · 454, 457, 460
Donepezil · 86, 90
Dopamina · 130, 135, 139, 140, 320, 360, 710
Dornaza alfa · 611, 613
Dorzolamida · 366, 368, 369, 370
Doxacurium · 110, 113, 533
Doxapram · 691
Doxazosin · 170, 180
Doxepin · 134, 167, 682
Doxiciclina · 18, 907, 909, 910, 911, 912
Doxilamina · 460, 636
Doxorubicina · 32, 726, 829, 1046, 1050, 1052
Doxylamina · 268, 272
D-Penicilamina · 66, 513, 516, 517, 518
Dronabinol · 461, 464, 705
Droperidol · 169, 277, 567, 579, 603, 667, 674
Drospirenone · 781
Drotaverine · 453
Droxicam · 482, 505
D-Tubocurarina · 59, 110, 112, 260, 261, 533
Ducton · 1080, 1086
Dyphylline · 225, 234

E

Econazol · 975, 982, 983, 984, 985, 986
Ecotiofat · 86, 88, 90
Ecstasy · *Vezi Metilen-dioxi-metamfetamina*
Edetat de sodiu · 415
Edrofonium · 86, 87, 89
Efavirenz · 949, 970
Efedrina · 59, 67, 130, 132, 135, 141, 142, 143, 157, 250
Egestrol · 806
Emetina · 995, 997, 998, 1004
Emtricitabine · 948, 956, 958
Enalapril · 292, 294, 296, 298, 358
Enalkiren · 292, 301
Encainida · 328, 334
Enfluran · 566, 571
Enfuvirtide · 948, 953
Englitazone · 766, 774, 775
Enoxacina · 835, 921
Enoxaparina · 420
Enoximona · 320, 360
Enprofylline · 225, 232, 233
Enprostil · 314, 316
Entacapone · 132, 165, 539, 545, 546
Eotaxin · 1080
Eperozolid · 913
Epinefrina · *Vezi Adrenalina*
Epirubicina · 1046, 1050
Eplerenone · 367, 382, 383, 781
Epoprostenol · 226, 314, 317, 416, 429
Eprosartan · 292, 299
Eptifibatida · 342, 416, 427, 580
Erdosteina · 611, 613
Ergocornina · 170, 175
Ergocriptina · 170, 175
Ergocristina · 170, 175
Ergometrina · 213, 218, 219
Ergonovina · *Vezi Ergometrina*
Ergotamina · 170, 214, 220, 221, 222, 223
Ergotoxina · 170, 175, 176
Eritromicina · 27, 66, 324, 326, 424, 437, 454, 459, 838, 899, 901, 902, 903, 904, 1074
Eritropoietina · 393, 401
Ertapenem · 834, 863, 882
Escitalopram · 278, 286, 682, 688
Esculina · 361, 364
Eserina · 86
Esmolol · 171, 190
Esomeprazol · 436, 445, 446
Estazolam · 626
Estradiol · 808, 811
Estramustine · 1046, 1049
Estriol · 808, 810
Etambutol · 834, 933, 938
Etamsilat · 407, 412
Etclorvinol · 636
Eter etilic · 566, 572
Ethaverina · 225, 232, 233
Ethosuximida · 641, 648
Ethotoin · 641, 643, 644, 645, 646
Etidocaina · 558
Etidronat · 744, 750
Etilefrina · 130, 144, 145
Etilestradiol · 1056, 1058
Etilestrenol · 799
Etilmorfina · 592
Etilnorepinefrina · 131, 151
Etilpiridinium · 841, 855
Etinamat · 633
Etinilestradiol · 811
Etinilestrenol · 804
Etiniltestosteron · 804
Etodolac · 481, 496
Etomidat · 566, 577
Etoposid · 1026, 1042
Etorfina · 592
Etoricoxib · 482, 508
EU-4800 · 1081, 1094
Eupaverina · 225, 232, 233
Exemestane · 1056, 1059
Exenatide · 766
Ezetimib · 344, 347

F

F36 · 1081
factori de creştere medulară · 1063
Famciclovir · 949, 961, 962, 963, 965
Famotidina · 269, 274, 436, 442, 443, 444
Felbamate · 641, 657, 663
Felodipina · 224, 230, 231
Fenacemida · 641, 643, 644, 645, 646
Fenacetina · 509, 511
Fenciclidina · 33, 34
Fenelzina · 133, 166, 683, 689
Fenfluramina · 278, 288
Fenformin · 766, 771, 772
Fenilbutazona · 18, 27, 346, 416, 424, 429, 482, 504, 526, 663
Fenilefrina · 59, 130, 132, 144, 145, 146, 157
Fenilmercurborat · 840, 849
Fenilpropanolamina · 132, 157, 161
Fenindiona · 415, 423
Fenitoin · 23, 26, 31, 66, 68, 328, 332, 333, 400, 444, 490, 639, 641, 643, 644, 645, 646, 663, 754, 891, 932, 934, 986, 1003
Fenmetrazina · 132, 157, 160

Fenobarbital · 33, 618, 622, 623, 641, 642, 663, 1003, 1074
Fenododecinium · 841, 855
Fenofibrat · 344, 351, 352
Fenol · 841, 851
Fenoldopam · 226
Fenoprofen · 481, 492, 493, 494
Fenoterol · 131, 151, 250
Fenoxibenzamina · 50, 170, 178, 179, 193
Fenoximetilpenicilina · *Vezi Penicilina V*
Fenprocumarona · 415
Fensuximida · 641, 648
Fentanil · 592, 597, 603
Fentiapril · 292, 294, 296
Fenticonazol · 975, 982, 987, 988, 989
Fentolamina · 170, 172, 173, 174
Ferocolinat · 393
Fexofenadina · 269, 271
Fier polimaltozat · 393
Fier sorbitex · 393
Filgrastim · 403
Fisostigmina · 86, 89
Fitomenadiona · *Vezi Vitamina K*
Flecainida · 328, 334
Floxuridina · 1026, 1037, 1038, 1068
Flucitozina · 975, 992, 993, 994
Fluconazol · 30, 975, 982, 987, 988, 989, 1074
Fludarabine · 1026, 1036, 1068
Fludrocortizon · 780
Flufenazina · 169, 277, 554, 667, 674
Fluindionona · 415
Flumazenil · 631
Flunisolid · 251, 782
Flunitrazepam · 626, 629
Fluor · 735, 745
Fluorofenilalanina · 950
Fluorouracil · 726, 949, 1026, 1037, 1038, 1052, 1054, 1068
Fluorura de sodiu · 415
Fluoxetine · 27, 278, 286, 682, 688
Fluoximesteron · 796, 1056, 1058
Flupentixol · 694
Fluprednisolon · 782
Flurazepam · 626
Flurbiprofen · 416, 429, 481, 495
Flutamid · 800, 802, 1056, 1058
Fluticazona · 251, 782
Flutrimazol · 975, 982, 987, 988, 989
Fluvastatina · 344, 348, 349, 350
Fluvoxamine · 682, 688
Formaldehida · 840, 843
Formoterol · 131, 151, 250
Fosamprenavir · 949, 972
Fosaprepitant · 460, 463
Foscarnet · 949, 966
Fosfat de aluminiu · 47, 438
Fosfat de sodiu · 46, 466
Fosfenitoin · 641, 643, 644, 645, 646
Fosfomicina · 834, 863, 885
Fosinopril · 292, 294, 296, 298
Framicetina · 893
Ftalilsulfatiazol · 927, 930
Fu-Ling · 1081
Fumarat feros · 393
Furazlocilina · 866, 870
Furazolidon · 841, 916, 917
Furosemid · 67, 358, 359, 366, 371, 372, 375, 752

G

Gabapentin · 641, 658
Galamina · 65, 110, 114, 260, 261, 533
Gama globulina · 948, 951, 1069, 1075
Ganciclovir · 949, 961, 962, 963, 965
Gatifloxacin · 921, 926
Gelofusine · 47, 432, 434
Gemcitabine · 1026, 1068
Gemeprost · 213, 314, 315
Gemfibrozil · 344, 350, 351, 352
Gemtuzumab · 1057, 1065
Gencytarabine · 1057
Gentamicina · 31, 33, 829, 833, 893, 895, 896, 947
Gepirona · 276, 281, 637
GH-RH · 710, 711
Glibenclamid · 765
Gliblormerid · 765
Gliburid · 765
glicerina · 466, 843
Glicerol · 385, 386
Glicina · 534
Gliclazid · 765
Glicopirolat · 94, 453
Glimepirid · 765
Glipizid · 765
Gliquidona · 765
Glisopexina · 765
glucagon · 320, 753, 754, 763
Glucobionat de calciu · 735, 746
Glucoheptonat de calciu · 746
Gluconat de calciu · 735, 746, 748
Gluconat feros · 393
Gluconolactat de calciu · 735, 746
Glucoza · 367, 385, 386
Glutamat feros · 393
Glutaraldehida · 840, 843
Glutetimida · 634, 697
Gonadotropina corionică · 720, 721
Goserelin · 716, 1056, 1058
Granisetron · 276, 283, 460, 462
Grepafloxacin · 921, 926
Griseofulvina · 18, 30, 34, 830, 975, 980, 981, 991
Guaiafenezina · 611, 612
Guanabenz · 194, 207, 292
Guanadrel · 194, 211
Guanetidina · 194, 210, 211, 726, 734
Guanfacina · 194, 207, 292

H

Halazepam · 626, 629
Halofantrina · 996, 1009, 1013, 1014
Haloperidol · 34, 169, 277, 552, 553, 554, 567, 603, 667, 674
Haloprogin · 975, 992, 993, 994
Halotan · 566, 570
Harmalina · 698
Haşiş · 698
Heparina · 361, 415, 417, 418, 419, 421
Heroina · 32, 592, 594
Hexaclorofen · 841, 852
Hexametoniu · 108
Hexobarbital · 31, 566, 573, 618
Hidralazina · 23, 66, 226, 241, 242, 260, 261, 292, 357, 359
Hidrazida acidului isonicotinic · *Vezi Izoniazida*
Hidroclorotiazida · 67, 359, 366, 376, 378, 379
Hidrocodon · 592
Hidrocortizon · 782, 1056
Hidroflumetiazida · 366, 376, 378
Hidromorfon · 32, 592, 594
Hidrosmin · 361
Hidroxiamfetamina · 132, 157, 161
Hidroxiclorochina · 513, 514, 515, 996, 1009, 1010, 1011
Hidroxid de aluminiu · 47, 438
Hidroxid de magneziu · 46, 47, 438, 466
Hidroxietilamidon · 432, 434
Hidroxiprogesteron · 804, 806, 1056, 1058
Hidroxistilbamidina · 975, 992
Hidroxiuree · 1056, 1062, 1069
Hidroxizin · 268, 270, 271, 272, 460, 636
Hipoclorit de sodiu · 847
Histrelin · 716
Homatropina · 95, 106
hormon eliberator al corticotropinei · 710, 715
hormon eliberator al gonadotropinelor · 716
hormon eliberator al tirotropinei · 710, 714
hormon paratiroidian · 735, 738, 739, 740

I

I.R.S.-19 · 1081, 1094
Ibandronat · 744
IBC-10 · 1081, 1093, 1094, 1095
Ibopamina · 130, 135
Ibritumomab · 1057, 1066
Ibuprofen · 49, 481, 492, 493, 494, 526
Ibutilida · 328, 337
IC-101 · 1082
Icatibant · 304, 305
Idarubicina · 1046, 1050
Idoxuridina · 949, 961, 962, 963, 965
Idrocilamide · 534
Ifosfamida · 1047, 1048
Iloprost · 314, 317
Imidapril · 292, 294, 296
Imipenem · 834, 863, 882

Imipramina · 134, 167, 682
Immodin-Sevac · 1080
Impromidine · 260, 262
Imuvert · 1080
Indacrinona · 366, 371, 373, 374
Indapamida · 32, 366, 376, 377, 378, 379, 380
Indecainida · 328, 334
Indinavir · 949, 972, 973
Indometacin · 384, 387, 481, 501, 502, 526, 530
Indoramin · 170, 180
insulina · 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 762
Interferon · 949, 966, 967, 968, 969, 1080, 1083
Interleukina 11 · 393
Interleukina 3 · 393, 404
Iodochinol · 995, 998, 1000
Iodura de potasiu · 726, 728
Ipeca · 611, 612
Ipratropium · 95, 106, 251
Ipsapirona · 276, 281, 637
Irbesartan · 292, 299
Irinotecan · 1046, 1054
Isepamicina · 893
Isocarboxazid · 133, 166, 683, 689
Isoconazol · 975, 982, 984, 985, 986
Isoetharina · 131, 151
Isofluran · 566, 571
Isoprenalina · 131, 151, 153, 250
Isoprinosina · 1082
Isopropamida · 94, 453
Isoproterenol · 131, 151, 153, 320, 360
Isosorbid dinitrat · 226, 245, 359
Isosorbid mononitrat · 226, 245
Isoxuprina · 131, 151
Isradipina · 224, 229, 230, 231
Itraconazol · 34, 441, 830, 975, 982, 987, 988, 989, 1074
Ivermectin · 997
Izoniazida · 27, 31, 66, 400, 827, 834, 836, 933, 934, 935
Izopropanol · *Vezi Alcool izopropilic*

J

Josamicina · 899

K

kalikreina · 302, 303, 304, 305
Kanamicina · 833, 893, 895, 940, 947
Ketamina · 566, 567, 578
Ketanserina · 277, 284, 357, 358
Ketoconazol · 18, 27, 30, 34, 424, 441, 444, 450, 789, 791, 830, 937, 975, 982, 984, 985, 986, 1074
Ketoprofen · 481, 492, 493, 494, 526
Ketorolac · 509, 512
Ketotifen · 251, 268
Korean mistletoe · 1081
Krestin · 1081
Kum-Hwang-San · 1081

L

Labetalol · 171, 192, 358
Lacidipina · 224
Lactat de calciu · 735, 746
Lactuloza · 46, 466, 478
Lamivudina · 948, 956
Lamotrigine · 641, 656, 663
Lanatosid · 320, 324
Lansoprazol · 436, 445, 446
Lantigen B · 1081, 1094
Lantigen C · 1081, 1092, 1095
Lantivac · 1081, 1094
Latanoprost · 317
Lazabemide · 132, 165, 539, 544
L-Dopa · 132, 147, 165, 204, 539, 541, 553, 706
Leflunomid · 520, 521, 522, 1069
Lentinan · 1081
Lercanidipine · 224
Letrozole · 1056, 1059
Leuprolide · 716, 800, 801, 1056, 1058
Levamisol · 520, 523, 524, 695, 997, 1082
Levetiracetam · 641, 662
Levobupivacaina · 558
Levocetirizina · 269
Levodropropizina · 609, 610
Levofloxacin · 835, 921
Levomepromazina · 169, 277, 667, 671, 672, 673
Levometadil · 592
Levonorgestrel · 806
Levopropoxifen · 592, 604, 609
Levorfanol · 592
Levotiroxina · 726, 727
Levulinat de calciu · 735, 746
Licoare amoniacală anisată · 611, 612
Lidocaina · 58, 328, 332, 333, 558, 559, 563
Lincomicina · 826, 827, 914, 915
Lindan · 841, 854
Linezolid · 913
Linomide · 1082
Liotironina · 726, 727
Liotrix · 726, 727
lipaza · 469
Liquiritia · 611
Lisinopril · 292, 294, 296
Lisuride · 133, 166, 539, 548
litiu · 31, 186, 367, 373, 380, 387, 390, 664, 678, 679, 680, 681, 694
Lobelina · 83
Lobenzaride · 520, 525, 1082
Lodoxamida · 260, 263
Lomefloxacin · 835, 921, 926
Lomustine · 60, 1046, 1048, 1049
Loperamid · 468, 592, 604
Lopinavir · 949, 972
Loracarbef · 878
Loratadina · 269
Lorazepam · 566, 626, 641, 652
Lorcainida · 328, 334
Losartan · 292, 299
Lovastatina · 344, 348, 349, 350
Loxapine · 169, 667, 677
LSD (dietilamida acidului lisergic) · 698, 699
L-Triptofan · 636
LW 50020 · 1081, 1093, 1094
Lymeciclina · 907, 909

M

Macrogoli · 466
Mafenid · 927, 930
Malation · 86
Manitol · 46, 367, 385, 386
Manoza · 46
Maprotilin · 134, 167, 682, 686, 687
Marijuana · 461, 464, 698
Mebendazol · 997, 1019, 1020
Mebeverine · 453
Mecamilamina · 108
Meclizin · 268
Meclofenamat · 482, 506
Meclofenoxat · 692, 693
Mecloretamina · 1046, 1048, 1049
Meclosulfonat · 692, 693
Medroxiprogesteron · 804, 806, 1056, 1058
Medroxolol · 171, 192
Mefenitoin · 641, 643, 644, 645, 646
Meflochina · 996, 1009, 1012, 1013
Meglumine antimoniate · 995, 1008
Melarsaprol · 997
Melfalan · 726, 1046, 1048, 1049
Meloxicam · 482, 505
Menotropina · 720, 815, 816
Mepenzolat · 94, 453
Meperidina · 592, 602
Mephenesin · 534
Mepivacaina · 558, 563
Meprednison · 782
Meprobamat · 477, 633, 697
Mequitazina · 269
Mercaptopurina · 520, 1026, 1031, 1032, 1033, 1068
Meropenem · 834, 863, 882
Mesalamina · 479
Mescalina · 698
Mesterolon · 796
Metaciclina · 907
Metacolina · 62, 83
Metadona · 592, 602, 937
Metamfetamina · 30, 132, 157, 160
Metantelina · 94, 453
Metaqualona · 633, 697
Metaraminol · 130, 144, 148
Metaxalone · 95, 106, 534
Metazolamida · 366, 368, 369, 370
Metenamina · 841, 860, 861, 947
Metformin · 766, 771, 772
Methimazole · 726, 730, 731
Methisazona · 950
Methsuximida · 641, 648

Methysergid · 214, 223
Meticilina · 866, 870, 871, 874, 882, 884, 920, 923
Meticlotiazida · 366, 376, 378
3-metilcolantren · 26
Metilcromona · 342
Metildigoxina · 320
Metildopa · 66, 194, 204, 205, 206, 292, 358
Metilen-dioxi-metamfetamina · 132, 157, 161
Metilergometrina · 213, 218, 219
Metilfenidat · 132, 157, 161
Metilinosin monofosfat · 1082
Metilmorfina · *Vezi Codeina*
Metilprednisolon · 461, 463, 782, 903
Metilprednison · 251
Metiltestosteron · 796
Metiltiouracil · 66
Metionina · 474, 475, 947
Metiprilona · 634, 697
Metisergid · 277
Metocarbamol · 95, 106, 534
Metoclopramid · 454, 455, 456, 460
Metocurine · 110, 113, 533
Metohexital · 566, 573, 618
Metolazona · 366, 376, 378
Metoprolol · 171, 189, 190, 359, 552, 694
Metotrexat · 400, 490, 520, 530, 932, 1026, 1028, 1029, 1030, 1032, 1048, 1051, 1068, 1073
Metoxamina · 130, 144, 147
Metoxifluran · 566, 572
Metrifonat · 86, 90, 997
Metronidazol · 27, 31, 437, 995, 996, 998, 1001, 1002, 1003, 1008
Metscopolamina · 94, 453
Metyrapone · 789, 790
Metyrosine · 193
Mevastatin · 344, 348, 349, 350
Mexaform · 469, 841, 858
Mexiletin · 328, 332
Mezlocilina · 866
Mezoinozitol · 474, 475
Miconazol · 975, 982, 983, 984, 985, 986
Midazolam · 566, 626
Midodrine · 130, 144, 147
Mifepristone · 213, 789, 793
Miglitol · 766, 773
Milrinona · 320, 327, 360
Minociclina · 29, 31, 829, 907, 908, 909, 911
Minoxidil · 58, 226, 243, 292, 357, 754, 768
Mirtazapine · 276, 282, 682, 686, 687
Misoprostol · 314, 316, 437, 452
Mitalopram · 682, 688
Mitomicina · 1046
Mitotan · 789, 791, 1056, 1063
Mitoxantrone · 1046, 1050, 1056, 1060
Mitramicina · 735, 744, 750, 1046, *Vezi Plicamicina*
Mivacurium · 110, 113, 533
Mizolastina · 269
Mizoribine · 1069, 1077
Moclobemide · 133, 166, 683, 689
Moexipril · 292, 294, 296, 298
Mofegiline · 132, 165, 539, 544
Molindone · 169, 667, 677
Molsidomine · 226, 245, 249, 342
Mometazona · 251, 782
Monoetanolamin oleate · 361
Monooctanoin · 472
Monoxerutin · 361
Montelukast · 251, 314, 318
Morfina · 29, 31, 32, 33, 59, 65, 592, 594, 597, 598, 599, 600
Moricizina · 328, 334
Mosaprid · 454, 458
Moxalactam · 878, 881
Moxifloxacin · 835, 921, 926
Moxonidina · 194, 195, 196, 197, 292
Muscarina · 83
Mycophenolate mofetil · 1069

N

Nabilone · 461, 464, 705
Nabumetona · 482, 503
N-Acetilcisteina · *Vezi Acetilcisteina*
Nadolol · 171
Nadroparina · 420
Nafarelin · 716
Nafazolina · 59, 67, 130, 132, 144, 149, 157
Nafcilina · 827, 866, 871
Naftifin · 975, 990, 991
Nalbufina · 593, 606
Nalmefene · 65, 593, 607
Nalorfina · 593, 606
Naloxon · 65, 593, 607
Naltrexon · 65, 593, 607
Nandrolon · 799
Naproxen · 481, 492, 493, 494, 526
Naratriptan · 214, 276, 279
Natamicina · 975, 978
Nateglinide · 766
Nebivolol · 171, 190, 359
Nedocromil · 251, 260, 263, 267
Nefazodone · 276, 282, 682, 686, 687
Nelfinavir · 949, 972, 973
Neomicina · 344, 356, 478, 887, 888, 893, 895, 896, 947
Neostigmina · 86, 87, 89, 90, 102, 454
Nesiritide · 306
Netilmicina · 893
Nevirapina · 949, 970
Niacina · 350
Nicardipina · 224, 230, 231, 358
Niclosamide · 997
Nicorandil · 226, 245, 249, 342
nicotina · 26, 30, 33, 34, 83
Nicotinamida · 344, 354, 355
Nifedipina · 58, 224, 228, 229, 230, 251, 358, 1074
Nifurtimox · 997
Nimesulid · 482, 507
Nimodipina · 224, 227, 230, 231
Nisoldipina · 224
Nistatin · 60, 834, 975, 979
Nitecapone · 132, 165, 539, 545, 546
Nitrazepam · 31, 626, 629, 641, 652
Nitrendipina · 224
Nitrit de amil · 226, 245
Nitrofurantoin · 841, 916, 918, 919, 947
Nitrofurazon · 841, 916
Nitroglicerina · 16, 226, 245, 247, 358, 359
Nitroprusiat de sodiu · 226, 245, 248, 358, 359
Nizatidina · 269, 273, 274, 436, 442, 443, 444
Nofetumomab · 1057, 1066
Nomifensine · 134, 167, 682, 686, 687
Noradrenalina · 130, 135, 138
Noraminofenazona · 453, 509, 510
Norcisaprid · 276, 280, 454, 458
Norepinefrina · *Vezi Noradrenalina*
Norethindrone · 806
Norfloxacin · 34, 830, 835, 921, 924
Nortriptilina · 134, 167, 682, 684
NPT-15392 · 1082

O

Octreotid · 436, 448, 713
Ofloxacin · 34, 830, 835, 921, 933, 938
Olanzapine · 169, 277, 667, 677
Olsalazine · 479
OM-89 · 1080, 1087
Omalizumab · 251
Omeprazol · 436, 437, 445, 446
Omnadin · 1081, 1094
Ondansetron · 276, 283, 460, 462
Optifiban · 416, 427
Orciprenalina · 131, 151, 154, 250
Orfenadrina · 95, 106, 540
organofosforate · 86, 88
Ornidazol · 995, 996, 998, 1001, 1002, 1003
Ornitina · 474, 477
Orostim · 1081, 1093, 1094, 1095
Orphenesine · 534
Oseltamivir · 950, 974
Ouabaina · *Vezi Strofantina G*
Oxacilina · 866, 871, 874
Oxalat de sodiu · 415
Oxaliplatin · 1046, 1053
Oxamniquine · 997
Oxantel · 997
Oxaprozin · 481, 492, 493, 494, 526
Oxazepam · 626, 629
Oxcarbazepina · 641, 647
Oxeladina · 609, 610
Oxibutinin · 94, 105
Oxicianură de mercur · 840, 849
Oxicodon · 592

Oxid de magneziu · 47, 438
Oxifenciclimin · 94, 453
Oxifenilbutazona · 482, 504
Oxifenonium · 94, 453
Oximetazolina · 130, 144, 150
Oximorfon · 32, 592, 594
Oxitetraciclina · 907
Oxitocina · 213, 215, 216, 217, 710
Oxitropium · 95, 106, 251
Oxotremorine · 84
Oxprenolol · 171, 189, 694

P

Paclitaxel · 1026, 1045
Pamidronat · 744
Pancuronium · 110, 114, 260, 261, 533
Panodin · 1081, 1094, 1095
Pantoprazol · 436, 445, 446
Papaverina · 174, 225, 232, 233, 453
Paraldehida · 632, 697
Parametadiona · 641, 651
Parametazon · 782
Paration · 86
Parecoxib · 482, 508
Parnaparina · 420
Paromomicina · 893, 995, 997, 998, 1005
Paroxetine · 278, 286, 682, 688
pătlagină · 611
Pefloxacin · 835, 921, 926
Pemirolast · 260, 263
Pemolin · 132, 157, 161
Pempidina · 108
Penbutolol · 171, 189
Penciclovir · 949, 961, 962, 963, 965
Penicilina G · 29, 33, 69, 490, 530, 829, 837, 866, 870, 871, 872, 875
Penicilina V · 866, 870, 872
Pentaeritritil tetranitrat · 226, 245
Pentamidina · 995, 996, 997, 1006, 1007
Pentazocina · 593, 606
Pentifiline · 225, 234
Pentobarbital · 618
Pentolinium · 108
Pentostatin · 1026, 1036, 1040, 1068
Pentoxifilina · 225, 234, 235, 236, 361, 364
Pentoxiverina · 609, 610
Perborat de sodiu · 840, 848
Perclorat · 726, 733
Perclorură de fier · 406
Perfenazina · 169, 277, 667, 674
Pergolide · 133, 166, 539, 549
Perindopril · 292, 294, 296
Permanganat de potasiu · 840, 848
Peroxid de hidrogen · 840
Peroxid de magneziu · 47
Pertechnetate · 726, 733
Phenciclidine · 698, 700
Phenindamine · 268
Picibanil · 1080, 1091
picrotoxina · 58
Pilocarpina · 83, 85, 102
Pimobendan · 320, 360
Pimozide · 169, 667, 675
Pindolol · 171, 189
Pioglitazone · 766, 774, 775
Pipecuronium · 110, 260, 261, 533
Piperacilina · 866, 876
Piperazina · 997
Piracetam · 662, 692, 693
Pirazinamida · 933
Pirbuterol · 131, 151, 250
Pirenzepina · 65, 94, 104, 436
Piretanida · 366, 371
Pirfenidone · 482
Piribedil · 133, 166, 539, 550
Piridostigmina · 86, 90, 454
Pirifibrate · 344, 351, 352
Pirilamina · 636
Pirimetamina · 835, 996, 1009, 1016
Piritinol · 692, 693
Piroxicam · 482, 505, 526
Pirprofen · 481, 492, 493, 494
Pitavastatin · 344, 348, 349, 350
Pivalopril · 292, 294, 296
Pivmecilinam · 866, 870
Plicamicina · *Vezi Mitramicina*
Podofilotoxina · 1069
Polimixina · 827, 888
polipeptid amiloid insular · 753, 764
Politiazida · 366, 376, 378
Polysan · 1081, 1094, 1095
Pramipexole · 133, 166, 539, 550
Pranlukast · 251, 314, 318
Pranolium · 328, 337
Pravastatina · 344, 348, 349, 350
Prazepam · 626, 629
Praziquantel · 997
Prazosin · 170, 180, 359
Prednisolon · 251, 782
Prednison · 251, 782, 1056, 1058
Prenalterol · 131, 151, 155, 320, 360
Prenoxdiazina · 609, 610
Prilocaina · 558, 561, 564
Primaquine · 996, 1009, 1017
Primidon · 641, 642
Primula · 611
Pristinamicina · 905
Probenecid · 29, 490, 526, 530, 531, 871
Probucol · 344, 356
Procaina · 461, 558, 562
Procainamida · 58, 66, 328, 330, 331, 444
Procainpenicilina · 866, 870
Procarbazina · 1046, 1055, 1068
Procaterol · 131, 151, 250
Prociclidina · 95, 106, 540
Proclorperazina · 268, 272, 460
Prodigiosan · 1081, 1094, 1095
Progabid · 534
Progesterone · 806
Proglumid · 436
Proguanil · 835, 996, 1009, 1015, 1021
prolactina · 710, 722
Prometazina · 268, 460, 636
Propafenona · 326, 328, 334
Propamidin · 997
Propanidid · 566, 577
Propantelina · 94, 104, 436, 453
Proparacaina · 558, 562
Propentofilina · 225, 234
Propilbenzen · 470
Propiltiouracil · 726, 730, 731
Propiverin · 94
Propofol · 566, 577
Propoxifen · 592, 604, 609
Propranolol · 33, 171, 358, 552, 694, 726
Prorenona · 367, 382, 383, 781
Pro-somatostatin · 712
Prostin · 314, 317
Protargol · 840, 850
Protoxid de azot · 566, 567, 569, 579
Protriptilina · 134, 167, 682
Proxetil · 878
Proxifylline · 225, 232, 233
Psilocibina · 698
Psoralens · 33
Puromicina · 950
Pyrantel · 997
Pyrilamina · 268

Q

Quazepam · 626, 629
Quetiapine · 169, 277, 667, 676
Quinacrina · 997
Quinapril · 292, 294, 296
Quinestrol · 811
Quinetazona · 366, 376, 378
Quinupristin · 905

R

Rabeprazol · 436, 445, 446
Ralmeteon · 636
Ramipril · 292, 294, 296
Ranitidina · 269, 274, 436, 442, 443, 444
Rapamicina · *Vezi Sirolimus*
Rasagiline · 132, 165, 539, 544
Rauwolscina · 170, 181
Reactin · 1081, 1094
Reboxetine · 133, 167, 683
Remifentanil · 592, 603
Remikiren · 292, 301
Remoxipride · 169, 667, 677
Ren-shen-yang-rong-tang · 1081
Renzaprid · 454, 458
Repaglinide · 766, 769
Reprinast · 260, 263
Reteplaza · 416, 430
Reviparina · 420
Rezerpina · 194, 208, 209, 358, 552, 734
Rezorcinol · 841, 853
RGAE · 1081
Ribavirin · 948, 954, 955
Ribomunyl · 1081, 1097, 1098
Rifabutin · 933, 936, 941

Rifampicina · 26, 29, 32, 34, 424, 477, 827, 828, 829, 830, 835, 836, 838, 921, 933, 936, 937, 944, 950, 986, 1074
Rifapentine · 933, 936, 942
Rilmenidina · 194, 195, 196, 197, 292
Riluzole · 534, 538
Rimantadina · 948, 951, 952
Rioprostil · 314, 316
Risedronat · 744
Risperidone · 169, 277, 667, 676
Ristocetina · 834, 863
Ritanserine · 277, 284
Ritodrine · 131, 151
Ritonavir · 949, 972, 973
Rituximab · 1057, 1065
Rivanol · 856
Rivastigmine · 86, 90
Rizatriptan · 214, 276, 279
Rociverine · 453
Rocuronium · 110, 114, 260, 261, 533
Rolitetraciclina · 907
Ropinirole · 133, 166, 539, 550
Ropivacaina · 558, 564
Roquinimex · 1082
Rosiglitazone · 766, 774, 775
Rosuvastatina · 344, 348, 349, 350
Rovamicina · 899, 904
Roxitromicina · 838, 899, 903
Rutosid · 361, 364, 406

S

Saiboku-to · 1081
Salbutamol · 131, 151, 250
Salicilat de bismut · 437, 449
Salicilat de magneziu · 481, 491
Salicilat de sodiu · 470, 481, 491
Salmeterol · 131, 151, 250
Salsalate · *Vezi Acid salicilsalicilic*
Saquinavir · 949, 972, 973
Saralazin · 292, 299
Sargramostim · 403
Sarin · 86
Schizophyllan · 1081
Scobutil compus · *Vezi Butilscopolamina*
Scopolamina · 65, 94, 103, 453, 460, 540, 638
Secobarbital · 618
Secondizole · 995, 996, 998, 1001, 1002, 1003
Selegiline · 132, 165, 539, 544
Semustine · 60, 1046, 1049
ser fiziologic · 432, 752, 1085
Sertaconazol · 975, 982, 987, 988, 989
Sertindole · 169, 277, 667, 677
Sertraline · 27, 278, 286, 682, 688
Sevofluran · 566, 571
Sho-Seiryu-To · 1081
Sildenafil · 226, 239, 240
Simfibrate · 344, 351, 352
Simvastatina · 344, 348, 349, 350
Sinomenine · 1081
Sirolimus · 1069, 1077
Sitagliptine · 766
SM-8849 · 1082
Solifenacin · 94, 105
Soman · 86
Somatostatin · 710, 712, 753, 754
Sorbitol · 474, 477
Sorivudine · 948, 954, 955
Sotalol · 171, 328, 337, 338, 694
Sparfloxacin · 835, 921, 926
Spectinomicina · 33, 830, 898
Spiramicina · 899, 904, 996
Spirapril · 292, 294, 296
Spironolactona · 26, 32, 359, 367, 382, 383, 384, 451, 781, 800, 802
Stavudina · 948, 956, 958, 960
steroizi anabolizanți · 26
Stibogluconat de sodiu · 995, 1008
Stilbamidin · 997
Stomasina · 1081, 1094
Streptogramina A · *Vezi Dalfopristin*
Streptogramina B · *Vezi Quinupristin*
Streptomicina · 893, 895, 933, 940
Strofantina G · 320, 324
Succinilcolina · 110, 115, 533
Sucralfat · 437, 450
Sucroza · 367, 385, 386
Sufentanil · 592, 603
Sulbactam · 876
Sulfacetamida · 927, 930
Sulfadiazina · 927, 930
Sulfadoxina · 927
Sulfamethiazol · 927
Sulfametoxazol · 64, 927, 930
Sulfasalazina · 33, 479, 513, 519, 927, 929
Sulfat de bariu · 47
Sulfat de cupru · 840, 850
Sulfat de magneziu · 46, 341, 466, 470, 638, 748
Sulfat de protamină · 407, 411
Sulfat de sodiu · 466, 751
Sulfat de zinc · 840, 850
Sulfat feros · 393
Sulfinpirazona · 416, 429, 490, 526, 531
Sulfizoxazol · 927, 947
Sulindac · 481, 500
Sulmazole · 320, 360
Sulpiride · 169, 667, 677
Sulprostone · 314, 315
Sumatriptan · 214, 276, 279
Suramina · 997

T

Tabun · 86
Tacrine · 86, 90
Tacrolimus · 1069, 1076
Tadalafil · 226, 239, 240
Talidomida · 68, 1069, 1078
Talipexole · 133, 166, 539, 550
Tamoxifen · 813, 1056, 1058, 1059
Tamsulozin · 170
Tandospirona · 276, 281, 637
Tartrat dublu de sodiu si potasiu · 46
Tazobactam · 876
Tebaina · 592
Tegaserod · 276, 280, 454, 459
Teicoplanin · 834, 863, 884
Telenzepine · 94, 104, 436
Telitromicina · 906
Telmisartan · 292, 299
Temafloxacin · 34, 830, 835, 921
Temazepam · 626, 629
Temozolomid · 1046
Tenecteplaza · 430
Tenidap · 482
Teniposid · 1026, 1042
Tenofovir · 949, 971
Tenoxicam · 482, 505, 526
Teobromina · 225, 234
Teofilina · 30, 31, 33, 225, 234, 236, 237, 250, 320, 367, 444, 925
Terazosin · 170, 180
Terbinafina · 34, 975, 990, 991
Terbutalina · 131, 151, 250
Terfenadina · 269, 271, 986
Terguride · 539, 548
Testolactona · 1056, 1058
testosteron · 796, 799, 800, 804, 985, 1056, 1058
Tetracaina · 558, 562
Tetraciclina · 346, 437, 826, 907
Tetradecil sulfonat de sodiu · 361
Tetraetilamoniu · 108
Tetrahidrocanabinol · 698
Tetrizolina · 130, 144, 150
Thiabendazol · 1082
Thiocyanate · 726, 733
Thioguanina · 1026, 1035, 1068
Thiosemicarbazone · 950
Thiotepa · 1046
Tiabendazol · 997, 1019, 1020
Tiagabine · 641, 660
Tiamfenicol · 890, 891, 892
Tiamilal · 566, 573, 618, 622
Tiaprofen · 481, 492, 493, 494
Ticarcilina · 866
Ticlopidine · 342, 416, 426
Ticrinafen · 366, 371, 373, 374
Tietilperazina · 268, 460
Tiludronat · 744
Timol · 841, 854
Timolol · 171
Timopoetina · 1080
Timozina · 1080
Tinidazol · 995, 996, 998, 1001, 1002, 1003
Tinzaparina · 420
Tiobutabarbital · 566, 573
Tiobutazida · 359
Tioclomarol · 415
Tiomersal · 840, 849
Tiopental · 31, 566, 573, 618
Tioridazina · 169, 277, 667, 671, 672, 673
Tiosalicilat de sodiu · 481, 491
Tiotixen · 169, 667
Tiotropium · 95, 106, 251
Tiramina · 132, 164
Tirofiban · 416, 427

Tiroxina · 346
Tizanidina · 194, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 534
Tobramicina · 893, 895, 896
Tocainida · 328, 332, 333
Tocofibrate · 344, 351, 352
Tolazamida · 765
Tolazoline · 170, 181
Tolbutamida · 765
Tolcapone · 132, 165, 539, 545, 546
Tolciclat · 975, 992, 993, 994
Tolmetin · 481, 499
Tolnaftat · 975, 992, 993, 994
Tolrestat · 766, 776
Tolterodin · 94
Topiramate · 641, 659, 663
Topotecan · 1046, 1054
Torsemid · 366, 371, 375
Tositumomab · 1057, 1066
Toxina botulinică · 95, 107, 534
Tramadol · 593, 605
Trandolapril · 292, 294, 296
Tranylcypromine · 133, 166, 683, 689
Trastuzumab · 1057, 1064
Travoprost · 317
Trazodone · 276, 282, 682, 686, 687
Treosulfan · 1046, 1048, 1049
Triamcinolon · 251, 782
Triamteren · 359, 367, 382, 383, 384, 781
Triazolam · 626
Tribenosid · 361, 364
Triclofos · 632
Tridihexetil · 94, 453
Trifluoperazina · 169, 277, 667, 674
Trifluridina · 948, 954, 955
Trihexifenidil · 95, 106, 540
Trilostane · 789, 792
Trimazosin · 170, 180
Trimetadiona · 66, 641, 651
Trimetazidina · 342, 343
Trimetoprim · 33, 64, 400, 830, 835, 836, 927, 928, 929, 930, 932
Trimipramina · 134, 167, 682
Tripelenamine · 268
tripsina · 49, 305, 414, 469
Trisilicat de magneziu · 47, 438
Trisulfapirimidine · 947
Troglitazone · 766, 774, 775
Trombopoietina · 393, 402
Tropicamida · 95, 106
Tropisetron · 276, 283, 460, 462
Trovafloxacin · 835, 921
Troxerutin · 361, 363, 406
Tylogenin · 1081

U

Ubenimex · 1081, 1095
Urapidil · 170, 182, 357
Uree · 367, 385, 386
Urokinaza · 416, 430
Urostim · 1081, 1093, 1095
Uro-Vaxom · 1080, 1090, 1091

V

Vaccin polimicrobian · 1081, 1092, 1095
Valaciclovir · 949, 961, 962, 963, 964
Valdecoxib · 482, 508
Valganciclovir · 949, 961, 962, 963, 965
Valproat de sodiu · 641, 649, 650, 663
Valrubicin · 1046, 1050
Valsartan · 292, 299
Vancomicina · 33, 346, 827, 829, 834, 836, 863, 884
Vardenafil · 226, 239, 240
Vasopresina · 214, 389, 390, 710
Vecuronium · 110, 260, 261
Venlafaxine · 134, 167, 278, 287, 682, 686
Venostat · 407, 411
Verapamil · 58, 224, 227, 228, 229, 230, 231, 251, 339
Vesnarinona · 320
Vidarabina · 949, 961, 962, 963, 964, 965
Vigabatrin · 641, 655
Vinblastine · 754, 1026, 1043, 1044, 1069
Vincristine · 32, 829, 1026, 1043, 1044, 1052, 1069
Vinorelbine · 1026, 1043, 1044
Violet de gențiană · 856
Violet de metil · 856
Vitamina B12 · 393, 397, 398
Vitamina B6 · 31, 935
Vitamina C · 406
Vitamina D · 68, 735, 736, 737, 741, 748, 749, 750
Vitamina E · 61, 424, 540
Vitamina K · 49, 407, 408, 409, 424
Vogliboza · 766, 773
Voriconazol · 975, 982, 987, 988, 989

W

Warfarina · 346, 387, 415, 422, 423, 444, 634, 639

X

Xanomeline · 84, 85
Xantinol nicotinat · 344, 354, 355
Xilina · *Vezi Lidocaina*
Xipamid · 366, 376
Xylometazolina · 130, 144, 150

Y

Yohimbina · 170, 181
Ypodate · 726

Z

Zafirlukast · 251, 314, 318
Zaharoza · 367, 385, 386
Zalcitabina · 948, 956, 960
Zanamivir · 950, 974
Zidovudina · 401, 403, 948, 956, 957, 958, 959
Zileuton · 251, 314, 318
Ziprasidone · 169, 667, 677
Zofenopril · 292, 294, 296, 298
Zolendronat · 744
Zolmitriptan · 214, 276, 279
Zolpidem · 632
Zomepirac · 509, 512
Zonisamide · 641, 661